

УДК 612.17

## ВЛИЯНИЕ ХОЛОДОВОЙ АДАПТАЦИИ НА УСТОЙЧИВОСТЬ СЕРДЦА К ИШЕМИИ/РЕПЕРФУЗИИ

© 2022 г. Н. С. Воронков<sup>а, б, \*</sup>, Н. В. Нарыжная<sup>а, \*\*</sup>, Ю. В. Бушов<sup>б, \*\*\*</sup>, Л. Н. Маслов<sup>а, \*\*\*\*</sup>

<sup>а</sup> Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, 634012 Россия

<sup>б</sup> Кафедра физиологии человека и животных, Национальный исследовательский Томский государственный университет, Томск, 634050 Россия

\*e-mail: niks.voronkov@gmail.com

\*\*e-mail: natalynar@yandex.ru

\*\*\* e-mail: bushov@bio.tsu.ru

\*\*\*\*e-mail: maslov@cardio-tomsk.ru

Поступила в редакцию 20.05.2021 г.

После доработки 03.07.2021 г.

Принята к публикации 14.08.2021 г.

За последнее десятилетие смертность от острого инфаркта миокарда (ОИМ) в развитых странах не снизилась, несмотря на широкое использование чрескожного коронарного вмешательства. Это связано с отсутствием в клинической практике лекарств и методов лечения, способных с высокой эффективностью предотвращать ишемическое и реперфузионное (И/Р) повреждение сердца и его последствия. Понимание молекулярной основы эндогенного кардиопротекторного механизма, вызванного экстремальным воздействием на организм, может служить мощной платформой для обнаружения молекулярных мишеней для лекарственной терапии ОИМ. Влияние холодового воздействия на сердечно-сосудистую систему зависит от его продолжительности, степени тяжести и состояния организма. Побочные эффекты острого и хронического воздействия холода описаны у человека: основным негативным проявлением акклиматизации к холоду являются сердечно-сосудистые заболевания, такие как ОИМ, артериальная гипертензия и гипертрофия миокарда. У крыс, в отличие от человека, адаптация к холоду способствует повышению толерантности сердца к И/Р. В этом обзоре мы проанализировали условия и возможные механизмы негативных и позитивных эффектов хронического воздействия холода. Было установлено, что альдостерон и ангиотензин II играют важную роль в развитии холодовой гипертензии, но не при гипертрофии миокарда. Инфаркт-лимитирующий эффект хронического воздействия холода может быть опосредован повышением устойчивости МРТ-поры к перегрузке  $Ca^{2+}$  и стимуляцией  $\beta_{2/3}$ -адренергических рецепторов. Было высказано предположение, что катехоламины, гормоны щитовидной железы, альдостерон, ангиотензин II, эндотелин, интерлейкин-6, фактор роста фибробластов, фактор некроза опухоли- $\alpha$ , ванилоидный 1 (TRPV1) канал, вазопрессин, грелин, аденозин и опиоидные рецепторы могут потенциально участвовать в кардиопротекторном эффекте адаптации к холоду. Цель статьи: сопоставить и проанализировать опубликованные данные и результаты собственных исследований, посвященные влиянию холодовой адаптации на устойчивость сердца к ишемии/реперфузии. Статья предназначена для физиологов.

*Ключевые слова:* адаптация к холоду, сердце, ишемия, реперфузия, гипертензия, гипертрофия миокарда

DOI: 10.31857/S0301179822020096

### ВОЗДЕЙСТВИЕ ХОЛОДА НА ЧЕЛОВЕКА. ВЛИЯНИЕ ХОЛОДА НА СОСТОЯНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ НАСЕЛЕНИЯ КРАЙНЕГО СЕВЕРА РОССИИ

У пришлого населения Крайнего Севера наблюдается рост случаев острого инфаркта миокарда (ОИМ) и рост смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [75]. У коренных

жителей, ведущих традиционный образ жизни, ОИМ встречается сравнительно редко [75]. В 1979 г. были опубликованы результаты исследования Турчинского, посвященного здоровью людей, приехавших работать в Норильск и Диксон — города, расположенные за Полярным кругом [107]. Автор установил, что заболеваемость ишемической болезнью сердца (ИБС) в возрастной группе от 50 до 59 лет у лиц, проживающих в Арктике ме-

нее 10 лет, составляет 25%. У жителей Крайнего Севера, проживающих более 10 лет – 45% ( $p < 0.001$ ). Исходя из этого, автор считает, что длительное проживание в Арктике является фактором риска возникновения ИБС [107]. В то же время у коренного населения, ведущего традиционный образ жизни, заболеваемость ИБС была ниже, чем у жителей средних широт СССР [107].

Смертность от ССЗ среди мужского населения Якутска в возрасте от 20 до 54 лет составляет 38.4% от общей смертности [2], что значительно выше аналогичного показателя в южных/средних широтах России. Установлено, что заболеваемость ИБС среди мужского населения г. Якутска (40–44 лет) увеличилась с 10.1% в 1986 г. до 13.3% в 1996 г. [2]. Следовательно, ИБС за Полярным кругом становится все более социально значимым заболеванием, поскольку поражает население трудоспособного возраста. Атеросклеротическое поражение аорты и атеросклероз коронарных артерий в Якутске чаще встречается у приезжих, чем у коренного населения [2]. Заболеваемость ССЗ в Сибирском федеральном округе выше, чем в целом по России [101]. В 2003 г. Мельников [66] установил, что в Новосибирске (южносибирский город) средний возраст умерших от ССЗ составляет 59 лет, у жителей Мирного (Якутия) этот показатель составляет 52 года, а у коренных жителей якутов – 55 лет. Высокая заболеваемость сердечно-сосудистыми заболеваниями в Арктике характерна не только для России. Датские исследователи показали, что смертность от ССЗ среди населения Гренландии в 2 раза выше, чем среди датчан [12]. Одной из причин высокой частоты сердечно-сосудистых заболеваний у пришлого населения Арктики является выраженная дислипидемия у этой части населения Крайнего Севера [65].

*Сезонные колебания заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний.* Зимой в Массачусетсе было зарегистрировано примерно на 53% больше случаев ОИМ, чем летом [91]. В Афинах наблюдалась отрицательная корреляция между госпитализацией пациентов с острым коронарным синдромом и среднесуточной температурой [76]. Смертность от ишемической болезни сердца также увеличивалась при падении среднесуточной температуры ниже  $0^{\circ}\text{C}$  в Екатеринбурге [22]. В Финляндии смертность от ИБС увеличивается зимой на 30% [69].

Увеличение заболеваемости и смертности от ОИМ в холодное время года связано с активацией симпатoadреналовой системы [12, 13], повышением вязкости крови [46] и повышенной агрегацией тромбоцитов [12, 14].

## ВОЗДЕЙСТВИЕ АДАПТАЦИИ К ХОЛОДУ НА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТУЮ СИСТЕМУ

*Неблагоприятные последствия адаптации к холоду для сердца.* При адаптации к холоду ( $1\text{--}4^{\circ}\text{C}$ ) у животных развивается гипертрофия миокарда [15, 16]. Есть данные о развитии артериальной гипертензии и гипертрофии миокарда у людей при хроническом воздействии холода [34]. Наша группа обнаружила, что у крыс гипертрофия левого желудочка развивается после длительного непрерывного воздействия холода ( $4^{\circ}\text{C}$ , 4 нед.) без изменения веса правого желудочка [104]. Периодическое же воздействие холода ( $4^{\circ}\text{C}$ , 4 ч в день, 4 нед.) не вызывало гипертрофии сердечной мышцы [104]. Эти данные совпадают с данными группы Fregly [15, 18, 19]. Они обнаружили, что длительное воздействие холода ( $5 \pm 2^{\circ}\text{C}$ , 8 нед.) вызывало увеличение веса левого желудочка сердца крысы без изменения веса правого. Гипертрофия миокарда была обратимой и исчезла через 4 нед. после прекращения воздействия холода. Гипертензия, вызванная адаптацией к холоду, более стабильна, она сохраняется даже через 30 дней после прекращения воздействия холода. Однако эти побочные эффекты, упомянутые выше, не наблюдались после легкой акклиматизации к холоду, когда температура окружающей среды регулировалась чуть ниже порога сократительного термогенеза (дрожь) у крыс. Важно отметить, что умеренное холодное воздействие ( $8 \pm 1^{\circ}\text{C}$ , 5 нед.) не повлияло на вес левого желудочка [99]. Пороговая температура окружающей среды для повышения артериального давления при воздействии холода была определена в пределах от  $5$  до  $9^{\circ}\text{C}$  для крыс [88]. Порог сократительного термогенеза у крыс находился в этом диапазоне (при  $7^{\circ}\text{C}$ ) [57]. Данные группы Zormanova (Чехия) согласуются с этими выводами, поскольку при умеренном воздействии холода ( $8 \pm 1^{\circ}\text{C}$ ) у крыс не развилось ни гипертензии, ни гипертрофии после 5 нед. непрерывного воздействия [99].

Все приведенные выше данные ясно показывают, что неблагоприятный эффект воздействия холода зависит от его степени тяжести, и поэтому необходимо тщательно продумывать температуру окружающей среды для адаптации.

*Роль альдостерона в побочных эффектах адаптации к холоду.* Хорошо известно, что альдостерон играет важную роль в развитии артериальной гипертензии. Есть доказательства того, что альдостерон может участвовать в развитии гипертрофии миокарда [29].

Установлено, что лыжная прогулка на Крайнем Севере в течение 17 дней при температуре от  $-30$  до  $-40^{\circ}\text{C}$  вызывала повышение концентрации альдостерона в сыворотке крови в 2 раза [54]. Некоторые исследователи не смогли обнаружить повышения концентрации альдостерона в плазме

у крыс после воздействия холода в разных режимах: 5°C в течение 3 нед. [11], 4°C в течение 2 недель [13]. Вместе с тем, при кратковременном холододовом воздействии (4°C, 7 дней) уровень альдостерона в плазме крови был повышен [13]. Повторяющиеся погружения в холодную воду не повлияли на концентрацию альдостерона в плазме у мужчин, занимающихся плаванием зимой [42]. Возможно, такое воздействие было недостаточно сильным, чтобы вызвать повышение уровня альдостерона в плазме закаленного человека. Как мы отмечали выше, длительное пребывание в Арктике привело к повышению концентрации альдостерона в сыворотке крови человека [54]. Повторяющееся воздействие холода (4°C, 1 ч ежедневно, в течение 19 дней) вызывало повышение концентрации альдостерона в плазме у крыс [74].

Воздействие холода ( $5 \pm 2^\circ\text{C}$ , в течение 4 нед.) вызывает развитие гипертензии и гипертрофии миокарда у крыс. Ежедневный прием антагониста минералокортикоидных рецепторов спиронолактона предотвращал развитие артериальной гипертензии, но не гипертрофии сердечной мышцы [10]. Эти результаты показывают, что альдостерон участвует в развитии артериальной гипертензии, вызванной холодом, но не в гипертрофии миокарда. Аденовирус, доставляющий антисенс к ренину, предотвращал развитие артериальной гипертензии после адаптации к холоду ( $6.7 \pm 2^\circ\text{C}$ ; 1, 3 и 5 нед.) у крыс [113]. Малую интерферирующую РНК (small interfering RNA, siRNA), комплементарную к мРНК минералокортикоидного рецептора, вводили мышам во время воздействия холода ( $6.7^\circ\text{C}$ , 32 дня) [94]. Эта siRNA предотвращала вызванное холодом повышение АД.

Таким образом, эти данные показывают, что альдостерон участвует в развитии гипертензии, вызванной холодом, но не участвует в развитии гипертрофии миокарда.

*Роль ангиотензина II в побочных эффектах адаптации к холоду.* Ангиотензин II участвует в развитии артериальной гипертензии и, по проанализированным данным, может участвовать в развитии гипертрофии миокарда [84, 111]. Было обнаружено, что воздействие холода (4°C; 7 дней) не влияло на уровень ангиотензина II в плазме крови крыс [18]. Однако в 1998 году те же исследователи обнаружили, что воздействие такого же холододового режима вызывает повышение концентрации ангиотензина II [36]. Авторы не объяснили противоречие в своих собственных данных.

Было продемонстрировано, что применение ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) каптоприла предотвращает холододовую гипертензию ( $5 \pm 2^\circ\text{C}$ , в течение 4 нед.) у крыс, но каптоприл не влиял на гипертрофию миокарда [87]. Было обнаружено, что применение антагониста рецепторов ангиотензина II типа 1

(AT1) лозартана предотвращает холододовую гипертензию ( $5 \pm 2^\circ\text{C}$ , 3 нед.) у крыс, но не устраняет развитие гипертрофии миокарда [32]. Эти данные были подтверждены другими исследователями, которые обнаружили, что адаптация к холоду увеличивает чувствительность хвостовой артерии к ангиотензину II у крыс [89]. Было показано, что воздействие холода (5°C в течение 5 нед.) не увеличивает АД у мышей с нокаутом гена ангиотензиногена [95].

Эти данные убедительно показывают, что ангиотензин-II участвует в развитии холододовой гипертензии через активацию рецептора AT1. При этом ангиотензин-II не вызывает гипертрофии миокарда, ассоциированной с холодом.

*Роль эндотелинов в побочных эффектах адаптации к холоду.* Эндотелин-1 (ЕТ-1) является сильнодействующим сосудосуживающим пептидом, принимающим участие в развитии артериальной гипертензии. По данным некоторых исследователей, эндотелин-1 также ответственен за развитие гипертрофии миокарда [23, 28, 31].

Было продемонстрировано, что воздействие холода ( $6.7 \pm 2^\circ\text{C}$  в течение 1, 3 и 5 нед.) увеличивало АД и повышало уровень ЕТ-1 в сердце и брыжеечных артериях крыс [19]. Исследователи не обнаружили изменения концентрации ЕТ-1 в плазме крови животных. Холодовая адаптация увеличивала экспрессию белка рецептора ЕТА в сердце в два раза. Экспрессия рецептора ЕТВ была снижена в сердце адаптированных крыс примерно на 90%. Воздействие холода увеличивало соотношение рецепторов ЕТА/ЕТВ в сердце примерно в 60 раз [19]. Мышей дикого типа и мышей с нокаутом рецептора ЕТА подвергали холододовому воздействию (4°C) в течение 2 и 5 нед. [119]. Было обнаружено, что адаптация к холоду вызывает тяжелый сердечный фиброз. “Нокаут” рецептора ЕТА ликвидировал эти негативные проявления адаптации к холоду [119].

Было установлено, что холододовая гипертензия опосредуется активацией альдостерона и рецепторов AT1. Однако, данные рецепторы не участвуют в гипертрофии миокарда, ассоциированной с холодом. Рецептор ЕТА участвует в развитии фиброза сердца, вызванного холододовым воздействием. Возможно, активация этого рецептора вызвала артериальную гипертензию и гипертрофию миокарда после длительной холододовой адаптации.

*Кардиопротекторный эффект адаптации к холоду.* Кратковременное воздействие холода способствует увеличению уровня катехоламинов в крови и связано с увеличением потребности в кислороде у человека [13, 43]. Продолжительное (7 нед.) воздействие холода вызывало увеличение потребления кислорода у мышей [68]. Следовательно, было логично предположить, что адаптация к холоду

вызовет снижение толерантности сердца к ишемии/реперфузии (И/Р). Однако в 2015 г. было продемонстрировано снижение факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у адаптированных к холоду людей [52]. Авторы предположили, что адаптация к холоду может иметь кардиопротекторный эффект [52]. Российская группа исследователей обнаружила, что постоянная адаптация к холоду (4°C, 4 нед.) увеличивает толерантность сердца крысы к ишемии (45 мин) и реперфузии (2 ч) [16, 46]. По нашим данным, периодическое воздействие холода (4°C, 8 ч/день, 4 нед. или 4°C, 1.5 ч/день, 4 нед.) не влияло на толерантность сердца к И/Р, в то время как все три вышеперечисленные воздействия вызывают адаптацию организма к низким температурам [104]. Аналогичные данные были получены Tibenska с соавт. [99]. Чешская группа обнаружила, что хроническое воздействие холода (8°C, 8 ч в день в течение недели, затем 4 нед. при 8°C в течение 24 ч в день) повышает толерантность сердца к ишемии (20 мин.) и реперфузии (3 ч). Этот эффект сохраняется не менее 14 дней [99], что дает определенные преимущества перед ишемическим preconditionированием, при котором повышенная толерантность сердца к И/Р длится не более трех дней [115]. Группа исследователей из России обнаружила, что инфаркт-лимитирующий эффект адаптации к холоду не зависит от уровней кортизола, кортикостерона, T<sub>3</sub> и T<sub>4</sub> в сыворотке крови [104]. Воздействие холода не вызывало появления язвенной болезни желудка, инволюции тимуса и селезенки [104]. Непрерывная холододовая адаптация вызывала гипертрофию надпочечников на 40%. При этом периодическое воздействие никак не влияло на их массу. Следовательно, хроническое воздействие холода не является стрессом. Как постоянное, так и периодическое воздействие холода вызывало увеличение массы бурого жира, массы сердца в целом и левого желудочка в частности. Эти изменения типичны для адаптации к холоду [48, 49]. Группа чешских исследователей обнаружила, что инфаркт-лимитирующий эффект адаптации к холоду не зависит от экспрессии  $\beta_1$ -адренорецепторов, протеинкиназы А (РКА), уровня р-РКА, активности аденилатциклазы [99]. В то же время они обнаружили, что адаптация к холоду увеличивает толерантность митохондрий кардиомиоцитов к перегрузке Ca<sup>2+</sup>, что может указывать на важную роль поры перехода митохондриальной проницаемости (mitochondrial permeability transition pore, МРТ-поры) в кардиозащитном эффекте адаптации к холоду [99].

Имеются данные о том, что хроническое воздействие холода (4°C в течение 4 нед.) не влияло на уровень маркеров аутофагии (p62, LC3II, LC3I) в ткани миокарда ложнопериоперированных мышей [58]. Однако уровень этих маркеров был изменен у мышей с сужением брюшной аорты

после адаптации к холоду, что указывало на усиление аутофагии. Можно предположить, что аутофагия участвует в кардиопротекторном эффекте адаптации к холоду.

Установлено, что толерантность сердца к И/Р повышается при воздействии гипоксии (гипоксическое preconditionирование, адаптация к гипоксии, ишемическое preconditionирование) [38, 57, 63, 116]. Особенность адаптации к холоду – повышенное потребление кислорода [44, 55–57]. Оно остается повышенным у адаптированных к холоду мышей даже при комнатной температуре (20°C) [26]. Однако следует учитывать, что воздействие холода (4°C в течение 10 дней) не влияет на потребление кислорода сердцем [47]. Экспрессия индуцируемого гипоксией фактора-1 $\alpha$  (hypoxia inducing factor-1 $\alpha$ , HIF-1 $\alpha$ ) снижается в бурой жировой ткани крыс после хронического воздействия холода (4  $\pm$  1°C) в течение 12, 21 и 45 дней [109]. По другим данным, холододовая адаптация (4  $\pm$  1°C в течение 3, 7, 12, 21, 45 дней) не влияла на экспрессию HIF-1 $\alpha$  в белой жировой ткани крыс [41]. Следовательно, молекулярный механизм кардиопротекторного действия адаптации к холоду должен отличаться от механизма гипоксического preconditionирования и адаптации к гипоксии.

Таким образом, рецепторный и сигнальный механизм инфаркт-лимитирующего эффекта адаптации к холоду остается неясным. Неизвестно, как адаптация к холоду влияет на сократительную способность сердца и на запрограммированную гибель клеток во время реперфузии: апоптоз, некроптоз, пироптоз и ферроптоз. Мы предполагаем, что те же рецепторы и сигнальные механизмы, которые участвуют в кондиционировании, опосредуют защитный эффект адаптации к холоду [16, 52, 53, 62]. Возможно, что эндогенные катехоламины и гормоны щитовидной железы участвуют в индуцированной холодом толерантности сердца к ишемии и реперфузии.

*Роль катехоламинов и адренорецепторов в кардиопротекторном эффекте адаптации к холоду.* Хорошо известно, что катехоламины и адренорецепторы играют важную роль в адаптации к холоду [63, 64]. Есть данные, что они могут повышать толерантность сердца к И/Р [67, 78, 86]. Хроническое воздействие холода значительно увеличивает концентрацию в плазме норадреналина [95]. Установлено, что кардиопротекторный эффект ишемического preconditionирования связан с активацией  $\alpha_1$ -адренорецептора ( $\alpha_1$ -АР) [65, 66, 68]. Мобилизация эндогенных катехоламинов тирамином до окклюзии коронарной артерии увеличивает сопротивление сердца И/Р [69, 70]. Стимуляция  $\alpha_1$ -АР оказывает эффект, схожий с кардиопротекторным эффектом ишемического preconditionирования [71, 72]. Инфаркт-лими-

тирующий и антиаритмический эффект агонистов  $\alpha_1$ -АР опосредуется через Gi/o-белки и связан с активацией протеинкиназы C (ПКС) и открытием митохондриального АТФ-чувствительного  $K^+$  канала (миток<sub>АТФ</sub>) [40, 43, 77, 107].

Было обнаружено, что предварительная стимуляция  $\beta$ -АР увеличивает толерантность сердца к И/Р [20, 76, 77]. Кардиопротекторный эффект агониста  $\beta$ -АР изопротеренола опосредуется активацией ПКС- $\delta$  и зависит от стимуляции  $\beta_1$ -АР [114]. Однако есть доказательства того, что агонист  $\beta_1$ -АР денопамин,  $\beta_1$ -,  $\beta_2$ -агонист изопротеренол и агонист  $\beta_2$ -АР формотерол уменьшают размер инфаркта и улучшают сократимость сердца во время реперфузии [78]. Антиоксидант N-ацетилцистеин устранял инфаркт-лимитирующее действие изопротеренола, но блокатор миток<sub>АТФ</sub>-каналов 5-гидроксидеканоат не влиял на кардиопротекторный эффект изопротеренола. Эти факты позволяют предположить, что активные формы кислорода (АФК) участвуют в развитии кардиопротекторного действия изопротеренола [78].

Таким образом, эти данные указывают на то, что активация  $\alpha_1$ -АР,  $\beta_1$ -АР,  $\beta_2$ -АР может повышать толерантность сердца к ишемии и реперфузии. Поскольку эндогенные катехоламины участвуют в развитии адаптации к холоду, можно предположить, что они также участвуют в развитии кардиопротекторного эффекта адаптации к холоду. При этом, Zuzmanova с коллегами обнаружили, что эффект адаптации к холоду не зависит от экспрессии  $\beta_1$ -АР.

*Роль гормонов щитовидной железы в кардиопротекторном эффекте адаптации к холоду.* Хорошо известно, что гормоны щитовидной железы участвуют в кардиозащитном эффекте адаптации к холоду [102]. Установлено, что действие тиреоидных гормонов на клетку опосредуется через стимуляцию рецепторов тиреоидных гормонов: TR $\alpha$  и TR $\beta$  [79]. Данные о роли тиреоидных гормонов в регуляции толерантности сердца к И/Р противоречивы. Сообщалось, что тиреотоксикоз не влияет на резистентность сердца, а гипотиреоз способствует уменьшению размера инфаркта у крыс [82]. Гипотиреоз способствует уменьшению размера инфаркта, снижению высвобождения лактатдегидрогеназы и креатинкиназы из изолированного сердца. Однако было продемонстрировано, что гиперэкспрессия эндотелиального TR $\alpha$ 1 способствует уменьшению размера инфаркта у мышей на 45% [93]. Хроническое введение тироксина предотвращает неблагоприятное постинфарктное ремоделирование сердца у крыс [20]. Подкожное введение тироксина (25 мкг/100 г/день) в течение двух недель повышает толерантность сердца крысы к И/Р [55]. Было продемонстрировано, что 3,5-дий-

одитропропионовая кислота, аналог T<sub>3</sub>, который связывается с TR $\alpha$  и TR $\beta$ , уменьшает размер инфаркта и ослабляет воспалительное повреждение сердца у мышей [1].

Противоречивые данные о роли рецепторов тиреоидных гормонов в регуляции толерантности сердца к И/Р, по-видимому, связаны с существованием двух подтипов: TR $\alpha$  и TR $\beta$ . Возможно, что активация одного рецептора увеличивает сопротивление сердца к ишемическим и реперфузионным повреждениям, а стимуляция другого — усугубляет. Селективные антагонисты TR $\alpha$  и TR $\beta$  могут прояснить ситуацию. Поскольку гормоны щитовидной железы играют важную роль в адаптации к холоду, можно предположить, что они участвуют в инфаркт-лимитирующем эффекте адаптации.

*Роль активных форм кислорода в кардиопротекторном эффекте адаптации к холоду.* Активные формы кислорода участвуют в инфаркт-лимитирующем эффекте ишемического пре- и посткондиционирования, а также гипоксии [53]. При этом их избыток, возникающий в результате дисбаланса между производством АФК и работой антиоксидантной системы, является источником повреждения клеток [4].

Неоднократно подтверждено, что адаптация к холоду улучшает работу антиоксидантной системы. Так, коренные жители Крайнего Севера (якуты) имели более высокую антиоксидантную активность липидов крови по сравнению жителями Новосибирска (Южная Сибирь) в 1979 г. [45]. Работа вахтовым методом, которая обычно вызывает окислительный стресс, не повлияла на уровень маркера окислительного стресса малонового диальдегида (МДА) в эритроцитах рабочих, находящихся за Полярным кругом в течение 5 лет [14].

В ткани миокарда крысы воздействие холода (5°C, 1,5 ч в течение 28 дней) увеличивало активность каталазы и супероксиддисмутазы (СОД), а маркеры окислительного стресса, такие как уровни конъюгированного диена и малонового диальдегида (МДА), оставались неизменными [16]. Точно так же различные режимы воздействия холода (5°C в течение 5, 10, 15, 49 дней) не влияли на уровень МДА и повышали уровень альфа-токоферола после 5 дней холода [50]. Хроническое непрерывное воздействие холода (4°C, в течение 4 нед.) не влияло на образование АФК в ткани миокарда мышей, подвергшихся ложной операции [58]. Тем не менее, периодическая адаптация к холоду (4°C в течение 6 ч/сутки в течение 14 дней) вызвала увеличение продукции АФК в ткани миокарда крыс [112]. В отличие от этого, тяжелое периодическое холодное воздействие (-5°C, 3 ч/день в течение 20–25 дней) повышало общую антиоксидантную активность в ткани миокарда крыс и снижали уровень МДА в миокарде [27].

Шесть месяцев адаптации к холоду при 4°C способствовали увеличению активности глутатионпероксидазы в сердце крыс без изменения активности глутатионредуктазы [97]. У мелких млекопитающих, таких как темная полевка (*Microtus agrestis*), 18 дней при 8–3°C не влияли на активность СОД, но повышали активность каталазы в ткани миокарда, отражая повышенную продукцию H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [83]. Соответственно, через 2 дня и 10 дней при 4°C повышенное образование H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, вызванное холодом, связано с усилением действия гормонов щитовидной железы в митохондриях печени крыс [108].

Такие факторы как холод и тренировки вызвали повышение уровня гидроперекисей липидов в сыворотке крови человека, что указывает на усиление окислительного стресса [81]. Однако зимнее плавание не повлияло на снижение уровней глутатиона и общего глутатиона в плазме крови добровольцев [90]. При этом у хорошо тренированных зимних пловцов уровень антиоксидантов был заметно выше, чем у нетренированных [52].

Эти данные показывают, что развитие окислительного стресса и антиоксидантной реакции на холод зависит от тестируемой модели/объекта, анализируемой ткани и режима адаптации. Хроническое воздействие холода усиливает антиоксидантную защиту сердца, что может способствовать повышению толерантности сердца к И/Р. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы узнать, играют ли АФК роль в развитии индуцированной холодом толерантности сердца к ишемическим и реперфузионным повреждениям.

*Роль интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли-α в кардиопротекторном эффекте адаптации к холоду.* Установлено, что интерлейкин-6 участвует в позднем прекондиционировании [21]. Недавно было обнаружено, что адаптация к холоду (4°C в течение 15 дней) вызвала повышение концентрации интерлейкина-6 в плазме крови мышей [7]. Эти данные указывают на то, что интерлейкин-6 может участвовать в уменьшении размера инфаркта при адаптации к холоду.

Было обнаружено, что фактор некроза опухоли-α (TNF-α) участвует в кардиопротекторном эффекте дистанционного прекондиционирования [35]. Адаптация к холоду (4°C в течение 15 дней) вызвала увеличение концентрации TNF-α в плазме крови мышей [7]. Поэтому вполне возможно, что TNF-α участвует в кардиозащитном эффекте адаптации к холоду.

*Роль фактора роста фибробластов в кардиопротекторном эффекте адаптации к холоду.* Установлено, что фактор роста фибробластов (FGF) участвует в кардиопротекторном эффекте ишемического прекондиционирования и посткондиционирования сердца [38]. Адаптация к холоду (4°C в течение 15 дней) вызвала повышение уров-

ня FGF21 в плазме крови мышей [7]. Хотя, по мнению других исследователей, адаптация к холоду (6°C в течение 7 дней) способствует снижению уровня FGF21. Таким образом, вопрос об участии FGF в инфаркт-лимитирующем эффекте адаптации к холоду остается открытым.

*Роль ванилоидного 1 канала в кардиопротекторном эффекте адаптации к холоду.* Было продемонстрировано, что ванилоидный 1 канал (TRPV1) участвует в регуляции резистентности сердца к И/Р [36]. Активация TRPV1 увеличивает толерантность сердца к И/Р из-за высвобождения пептида, связанного с геном кальцитонина (CGRP) из афферентных нервных окончаний [36]. Было показано, что хроническое воздействие холода (4°C в течение 4 нед.) индуцировало повышенную экспрессию TRPV1 в ткани миокарда мышей [58].

*Роль вазопрессина в кардиопротекторном эффекте адаптации к холоду.* Установлено, что предварительное введение вазопрессина способствует уменьшению размера инфаркта у крыс [104, 105]. Было обнаружено, что острое воздействие холода вызывает повышение уровня вазопрессина в плазме крови человека [25]. Данный эффект также был продемонстрирован на морских свинках [118]. Следовательно, вазопрессин может участвовать в кардиопротекторном эффекте адаптации к холоду.

*Роль грелина в кардиопротекторном эффекте адаптации к холоду.* Недавно было продемонстрировано, что эндогенный пептид грелин увеличивает толерантность сердца к И/Р [80]. Получены данные об инфаркт-лимитирующем эффекте адаптивного феномена дистанционного ишемического прекондиционирования у крыс [80]. Следует отметить, что холодовая адаптация вызвала повышение концентрации грелина в плазме крови у сибирского хомяка (*Phodopus sungorus*) [51]. Таким образом, можно предположить, что грелин участвует в кардиопротекторном эффекте адаптации к холоду.

*Роль рецепторов, активируемых пероксисомными пролифераторами, в кардиопротекторном эффекте адаптации к холоду.* Есть данные, свидетельствующие о том, что нечувствительный к токсину рецептор коклюша, расположенный в кардиомиоцитах морских свинок, участвует в адаптации к холоду [96]. Это может быть рецептор γ, активируемый пролифератором пероксисом (PPARγ). PPARγ экспрессируется в ткани миокарда [30]. Активация PPARγ повышает толерантность сердца к ишемии и реперфузии [121]. Воздействие холода (4 ± 1°C, в течение 1, 3, 7, 12, 21, 45 дней) вызывает увеличение экспрессии PPARγ в скелетных мышцах крыс [92]. Если в ткани миокарда наблюдается увеличение экспрессии PPARγ, это вызовет повышение толерантности сердца к И/Р.

Таким образом, есть основания полагать, что интерлейкин-6, FGF, TNF- $\alpha$ , грелин, PPAR $\gamma$ -рецепторы могут участвовать в кардиопротекторном эффекте адаптации к холоду.

**Роль протеинкиназ и NO-синтазы в кардиопротекторном эффекте адаптации к холоду.** Было продемонстрировано, что хроническое воздействие холода (4°C, в течение 4 недель) не влияло на фосфорилированную АМФ-активированную протеинкиназу (ф-АМФК), фосфорилированную mTOR-киназу (мишень рапамицина у млекопитающих) в ткани миокарда ложнооперированных мышей [58]. Однако уровень фосфорилированных АМФК и mTOR был изменен у мышей с сужением брюшной аорты после воздействия холода. Адаптация к холоду (4  $\pm$  1°C, 3, 7, 12, 21, 45 дней) вызывает повышение экспрессии АМФК $\alpha$  в белой жировой ткани крыс [41]. Хорошо известно, что эти киназы участвуют в регуляции толерантности сердца к И/Р [38]. Можно предположить, что они участвуют в кардиозащитном эффекте адаптации к холоду. Роль других киназ в адаптации к холоду остается неизвестной.

Установлено, что индуцибельная NO-синтаза (NOS) играет важную роль в инфаркт-лимитирующем эффекте адаптации к хронической гипоксии [105]. Было продемонстрировано, что воздействие холода усиливает экспрессию эндотелиальной NOS в бурой жировой ткани крыс [48]. Следовательно, нельзя исключить возможность усиления экспрессии eNOS в ткани миокарда в ответ на длительное холодное воздействие. Нет данных о влиянии адаптации к холоду на экспрессию NOS в сердце. Однако было установлено, что длительное холодное воздействие (8 недель) ведет к снижению экспрессии eNOS в аорте крыс [122]. Адаптация к холоду (5  $\pm$  2°C в течение 5 нед.) вызывает снижение уровня нитритов и нитратов в плазме у мышей [95]. Аналогичный результат был получен у крыс (5  $\pm$  2°C в течение 5 нед.) [111].

Эти данные указывают на снижение продукции NO после адаптации к холоду. Видимо, оксид азота и NOS не участвуют в инфаркт-лимитирующем эффекте длительного холодного воздействия.

Известно, что закрытие МРТ-пор играет роль в кардиопротекторном эффекте ишемического preconditionирования и постconditionирования [38]. Группой J. Zurganova с коллегами получены косвенные доказательства участия МРТ-пор в кардиопротекторном эффекте адаптации к холоду у крыс [99]. Следовательно, есть основания предполагать, что МРТ-поры участвуют в кардиопротекторном эффекте хронического воздействия холода.

Могут ли альдостерон, ангиотензин-II, эндотелины повышать толерантность сердца к ишемии

и реперфузии? На первый взгляд может показаться странным предположение, что альдостерон, ангиотензин-II, эндотелины могут участвовать в кардиопротекторном эффекте адаптации к холоду, потому что эти соединения участвуют в побочных эффектах хронического воздействия холода. Однако есть данные, подтверждающие такую возможность.

В 2014 г. было показано, что перфузия изолированного сердца крысы альдостероном (1 нмоль/л) за 10 мин до ишемии улучшает восстановление сократимости сердца во время реперфузии. Кроме того, альдостерон снижает высвобождение креатинкиназы из реперфузированного сердца [117]. Этот защитный эффект альдостерона опосредуется активацией киназы p38.

Кардиопротекторный эффект ангиотензина II во время И/Р сердца хорошо задокументирован [39, 73, 74]. Ангиотензин II действует через два рецептора: AT1R и AT2R. Существуют доказательства того, что инфаркт-лимитирующий эффект ангиотензина II опосредуется через независимую от G-белка передачу сигналов через рецептор AT1 [39]. Данный эффект стимуляции рецептора AT1 подтвержден группой Nunez с соавт. [118, 119].

Было продемонстрировано, что эндотелин-1 защищает изолированное сердце крысы от И/Р посредством активации рецептора ETA, стимуляции РКС и открытия канала митоКАТФ [17]. Позднее эти данные были подтверждены группами Gougeon [37] и Duda с соавт. [24].

Таким образом, есть все основания полагать, что альдостерон, ангиотензин II, эндотелины могут участвовать в кардиопротекторном эффекте адаптации к холоду.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ опубликованных данных показывает, что длительное воздействие холода увеличивает частоту развития артериальной гипертензии, гипертрофии миокарда, ишемической болезни и острого инфаркта миокарда у человека. При этом адаптация к холоду повышает толерантность сердца к И/Р у крыс. Установлено, что холодная гипертензия опосредуется активацией альдостерона и рецепторов AT1. Рецептор ETA участвует в развитии фиброза сердца, вызванном холодом. Возможно, активация этого рецептора вызывает артериальную гипертензию и гипертрофию миокарда после длительного воздействия холода. Можно предположить, что TRPV1, адренергические, тиреоидные, ETA, AT1, PPAR $\gamma$ , интерлейкин-6, FGF, TNF- $\alpha$  и грелин участвуют в кардиопротекторном эффекте адаптации к холоду. При этом необходимо учитывать тяжесть холодного воздействия и его продолжительность.

## ФИНАНСИРОВАНИЕ

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ, проект № 20-315-90054 и государственного задания АААА-А15-115120910024-0.

## БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают благодарность Н.В. Сипаковой за информационную поддержку при подготовке статьи.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Abohashem-Aly A.A., Meng X., Li J. et al.* DITPA, a thyroid hormone analog, reduces infarct size and attenuates the inflammatory response following myocardial ischemia // *J. Surg. Res.* 2011. V. 171. № 2. P. 379–385. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2011.04.009>
2. *Alekseev V.P., Ivanov K.I., Konstantinov V.V. et al.* Epidemiology of ischemic heart disease and peculiarities of atherosclerosis in male residents of Yakutsk // *Ter. Arkh.* 2001. V. 73. № 1. P. 12–18. Accessed November 23, 2020. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11234131/>
3. *Anan'eva O.V., Anan'ev V.N., Manukhin B.N.* Change in the Muscarinic Cholinergic Response of Systemic Blood Pressure of the Rabbit in Adaptation to Cold // *Dokl. Biol. Sci.* 2004. V. 398. № 1–6. P. 354–356. <https://doi.org/10.1023/B:DOBS.0000046654.45508.c1>
4. *Andreadou I., Schulz R., Papapetropoulos A. et al.* The role of mitochondrial reactive oxygen species, NO and H<sub>2</sub>S in ischaemia/reperfusion injury and cardioprotection // *J. Cell Mol. Med.* 2020. V. 24. № 12. P. 6510–6522. <https://doi.org/10.1111/jcmm.15279>
5. *Armstrong D.W.* Metabolic and endocrine responses to cold air in women differing in aerobic capacity // *Med. Sci. Sport Exerc.* 1998. V. 30. № 6. P. 880–884. <https://doi.org/10.1097/00005768-199806000-00016>
6. *Asimakis G.K., Inners-McBride K., Conti V.R., Yang C.-J.* Transient adrenergic stimulation can precondition the rat heart against postischaemic contractile dysfunction // *Cardiovasc. Res.* 1994. V. 28. № 11. P. 1726–1734. <https://doi.org/10.1093/cvr/28.11.1726>
7. *Bal N.C., Maurya S.K., Pani S. et al.* Mild cold induced thermogenesis: are BAT and skeletal muscle synergistic partners? // *Biosci. Rep.* 2017. V. 37. № 5. <https://doi.org/10.1042/BSR20171087>
8. *Banerjee A., Locke-Winter C., Rogers K.B. et al.* Preconditioning against myocardial dysfunction after ischemia and reperfusion by an alpha 1-adrenergic mechanism // *Circ. Res.* 1993. V. 73. № 4. P. 656–670. <https://doi.org/10.1161/01.RES.73.4.656>
9. *Bankwala Z., Hale S.L., Kloner R.A.* Alpha-adrenoceptor stimulation with exogenous norepinephrine or release of endogenous catecholamines mimics ischemic preconditioning // *Circulation.* 1994. V. 90. № 2. P. 1023–1028. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.90.2.1023>
10. *Baron A., Riesselmann A., Fregly M.J.* Effect of Chronic Treatment with Clonidine and Spironolactone on Cold-Induced Elevation of Blood Pressure // *Pharmacology.* 1991. V. 43. № 4. P. 173–186. <https://doi.org/10.1159/000138844>
11. *Bergen P. Van, Fregly M.J., Papanek P.E.* Effect of a Reduction in Sodium Intake on Cold-Induced Elevation of Blood Pressure in the Rat // *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1992. V. 200 № 4. P. 472–479. <https://doi.org/10.3181/00379727-200-43456>
12. *Bjerregaard P., Dyerberg J.* Mortality from Ischaemic Heart Disease and Cerebrovascular Disease in Greenland // *Int. J. Epidemiol.* 1988. V. 17. № 3. P. 514–519. <https://doi.org/10.1093/ije/17.3.514>
13. *Bligh-Tynan M.E., Bhagwat S.A., Castonguay T.W.* The effects of chronic cold exposure on diurnal corticosterone and aldosterone rhythms in Sprague-Dawley rats // *Physiol. Behav.* 1993. V. 54. № 2. P. 363–367. [https://doi.org/10.1016/0031-9384\(93\)90124-X](https://doi.org/10.1016/0031-9384(93)90124-X)
14. *Bogoslovskaja S.I., Gladilin G.P.* The effect of etimizol on the functional status of the blood coagulation systems and fibrinolysis in workers on expedition-duty watches working under the climatic conditions of northern Tyumen Province // *Eksp. Klin. Farmakol.* 1995. V. 58. № 3. P. 40–42. Accessed November 23, 2020. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7663295>
15. *Bojko E.P., Evdokimov V.G., Potolitsyna N.N. et al.* The pituitary-thyroid axis and oxygen consumption parameters under the conditions of chronic cold exposure in the North // *Hum. Physiol.* 2008. V. 34. № 2. P. 215–220. <https://doi.org/10.1134/S0362119708020126>
16. *Bozhko A.P., Gorodetskaia I.V.* Importance of thyroid hormones in the realization of the protective effects of cold adaptation // *Patol. Fiziol i Eksp Ter.* 1994. № 4. P. 29–32. Accessed November 23, 2020. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7700695/>
17. *Bugge E.* Endothelin-1 can reduce infarct size through protein kinase C and KATP channels in the isolated rat heart // *Cardiovasc. Res.* 1996. V. 32. № 5. P. 920–929. [https://doi.org/10.1016/0008-6363\(96\)00129-0](https://doi.org/10.1016/0008-6363(96)00129-0)
18. *Cassis L.A.* Role of angiotensin II in brown adipose thermogenesis during cold acclimation // *Am. J. Physiol. Metab.* 1993. V. 265. № 6. P. E860–E865. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.1993.265.6.E860>
19. *Chen G.-F., Sun Z.* Effects of chronic cold exposure on the endothelin system // *J. Appl. Physiol.* 2006. V. 100. № 5. P. 1719–1726. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.01407.2005>
20. *Chen Y.-F., Weltman N.Y., Li X., Youmans S., Krause D., Gerdes A.M.* Improvement of left ventricular remodeling after myocardial infarction with eight weeks L-thyroxine treatment in rats // *J. Transl. Med.* 2013. V. 11. № 1. P. 40. <https://doi.org/10.1186/1479-5876-11-40>
21. *Dawn B., Xuan Y.T., Guo Y. et al.* IL-6 plays an obligatory role in late preconditioning via JAK-STAT signal-



- ing and upregulation of iNOS and COX-2 // Cardiovasc. Res. 2004. V. 64. № 1. P. 61–71.  
<https://doi.org/10.1016/j.cardiores.2004.05.011>
22. Donaldson G.C., Tchernjavskii V.E., Ermakov S.P., Bucher K., Keatinge W.R. Winter mortality and cold stress in Yekaterinburg, Russia: Interview survey // Br. Med. J. 1998. V. 316. № 7130. P. 514–518.  
<https://doi.org/10.1136/bmj.316.7130.514>
  23. Drawnel F.M., Archer C.R., Roderick H.L. The role of the paracrine/autocrine mediator endothelin-1 in regulation of cardiac contractility and growth // Br. J. Pharmacol. 2013. V. 168. № 2. P. 296–317.  
<https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02195.x>
  24. Duda M., Konior A., Klemenska E., Beresewicz A. Preconditioning protects endothelium by preventing ET-1-induced activation of NADPH oxidase and xanthine oxidase in post-ischemic heart // J. Mol. Cell. Cardiol. 2007. V. 42. № 2. P. 400–410.  
<https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2006.10.014>
  25. Dugué B., Leppänen E. Adaptation related to cytokines in man: Effects of regular swimming in ice-cold water // Clin. Physiol. 2000. V. 20. № 2. P. 114–121.  
<https://doi.org/10.1046/j.1365-2281.2000.00235.x>
  26. Egecioglu E., Anesten F., Schéle E., Palsdottir V. Interleukin-6 is important for regulation of core body temperature during long-term cold exposure in mice // Biomed. Reports. 2018. V. 9. № 3. P. 206–212.  
<https://doi.org/10.3892/br.2018.1118>
  27. Emirbekov E.Z., L'vova S.P., Gasangadzhieva A.G. Effect of repeated cold stress on intensity of lipid peroxidation and tissue antioxidant system // Bull. Exp. Biol. Med. 1998. V. 125. № 4. P. 339–341.  
<https://doi.org/10.1007/BF02499150>
  28. Ennis I., Aiello E., Cingolani H., Perez N. The Autocrine/Paracrine Loop After Myocardial Stretch: Mineralocorticoid Receptor Activation // Curr. Cardiol. Rev. 2013. V. 9. № 3. P. 230–240.  
<https://doi.org/10.2174/1573403x1130999990034>
  29. Feniman De Stefano G.M.M., Zanati-Basan S.G., De Stefano L.M. et al. Aldosterone is associated with left ventricular hypertrophy in hemodialysis patients // Ther Adv. Cardiovasc Dis. 2016. V. 10. № 5. P. 304–313.  
<https://doi.org/10.1177/1753944716644583>
  30. Flegner D., Westermann D., Riad A. et al. Up-regulation of PPAR $\gamma$  in myocardial infarction // Eur. J. Heart. Fail. 2008. V. 10. № 1. P. 30–38.  
<https://doi.org/10.1016/j.ejheart.2007.11.005>
  31. Frangogiannis N.G. Fibroblasts and the extracellular matrix in right ventricular disease // Cardiovasc. Res. 2017. V. 113. № 12. P. 1453–1464.  
<https://doi.org/10.1093/cvr/cvx146>
  32. Fregly M.J., Brummermann M. Effect of chronic exposure to cold on vascular responsiveness to phenylephrine and angiotensin II // Pharmacology. 1993. V. 47. № 4. P. 237–243.  
<https://doi.org/10.1159/000139103>
  33. Fregly M.J., Rossi F., Sun Z. et al. Effect of chronic treatment with prazosin and L-arginine on the elevation of blood pressure during cold exposure // Pharmacology. 1994. V. 49. № 6. P. 351–362.  
<https://doi.org/10.1159/000139254>
  34. Gapon L.I., Shurkevich N.P., Vetoshkin A.S. Structural and functional changes in the heart and 24-hour arterial pressure profile in patients with arterial hypertension in the Far North // Klin. Med. (Mosk). 2009. V. 87. № 9. P. 23–29. Accessed November 23, 2020.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19882875/>
  35. Gedik N., Maciel L., Schulte C., Skyschally A., Heusch G., Kleinbongard P. Cardiomyocyte mitochondria as targets of humoral factors released by remote ischemic preconditioning // Arch. Med. Sci. 2017. V. 13. № 2. P. 448–458.  
<https://doi.org/10.5114/aoms.2016.61789>
  36. Gorbunov A.S., Maslov L.N., Jaggi A.S. et al. Physiological and Pathological Role of TRPV1, TRPV2 and TRPV4 Channels in Heart // Curr. Cardiol. Rev. 2019. V. 15. № 4. P. 244–251.  
<https://doi.org/10.2174/1573403x15666190307112326>
  37. Gourine A.V., Molosh A.I., Poputnikov D., Bulhak A., Sjöquist P.O., Pernow J. Endothelin-1 exerts a preconditioning-like cardioprotective effect against ischaemia/reperfusion injury via the ETA receptor and the mitochondrial KATP channel in the rat in vivo // Br. J. Pharmacol. 2005. V. 144. № 3. P. 331–337.  
<https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0706050>
  38. Heusch G. Molecular Basis of Cardioprotection // Circ. Res. 2015. V. 116. № 4. P. 674–699.  
<https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.305348>
  39. Hostrup A., Christensen G.L., Bentzen B.H., et al. Functionally selective AT 1 receptor activation reduces ischemia reperfusion injury // Cell Physiol. Biochem. 2012. V. 30. № 3. P. 642–652.  
<https://doi.org/10.1159/000341445>
  40. Imani A., Faghihi M., Sadr S.S., Keshavarz M., Niaraki S.S. Noradrenaline reduces ischemia-induced arrhythmia in anesthetized rats: Involvement of  $\alpha$ 1-adrenoceptors and mitochondrial K ATP channels // J. Cardiovasc. Electrophysiol. 2008. V. 19. № 3. P. 309–315.  
<https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.2007.01031.x>
  41. Jankovic A., Korac A., Buzadzic B., et al. Endocrine and metabolic signaling in retroperitoneal white adipose tissue remodeling during cold acclimation // J. Obes. 2013. V. 2013.  
<https://doi.org/10.1155/2013/937572>
  42. Janský L., Vybíral S., Trubačová M., Okrouhlík J. Modulation of adrenergic receptors and adrenergic functions in cold adapted humans // In: *European Journal of Applied Physiology*. V. 104. Eur. J. Appl. Physiol. 2008:131–135.  
<https://doi.org/10.1007/s00421-007-0627-0>
  43. Karliner J.S., Honbo N., Epstein C.J., Xian M., Lau Y.F.C., Gray M.O. Neonatal mouse cardiac myocytes exhibit cardioprotection induced by hypoxic and pharmacologic preconditioning and by transgenic overexpression of human Cu/Zn superoxide dismutase // J. Mol. Cell Cardiol. 2000. V. 32. № 10. P. 1779–1786.  
<https://doi.org/10.1006/jmcc.2000.1212>
  44. Kawahara J., Sano H., Fukuzaki H., Saito K., Hirouchi H. Acute Effects of Exposure to Cold on Blood Pressure, Platelet Function and Sympathetic Nervous Activity in Humans // Am. J. Hypertens. 1989. V. 2. № 9. P. 724–726.  
<https://doi.org/10.1093/ajh/2.9.724>
  45. Kaznacheev V.P., Kulikov V.I., Kolosova N.G., Buraeva L.B. Biophysical mechanisms of human adaptation in re-

- gions of the Far North // *Vestn. Akad. Med. Nauk SSSR*. 1979. № 6. P. 3–11. Accessed November 23, 2020. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/473892/>
46. Keatinge W.R., Coleshaw S.R.K., Cotter F., Mattock M., Murphy M., Chelliah R. Increases in platelet and red cell counts, blood viscosity, and arterial pressure during mild surface cooling: Factors in mortality from coronary and cerebral thrombosis in winter // *Br. Med. J.* 1984. V. 289. № 6456. P. 1405–1408. <https://doi.org/10.1136/bmj.289.6456.1405>
  47. Ketzer L.A., Arruda A.P., Carvalho D.P., de Meis L. Cardiac sarcoplasmic reticulum Ca<sup>2+</sup>-ATPase: heat production and phospholamban alterations promoted by cold exposure and thyroid hormone // *Am. J. Physiol. Circ. Physiol.* 2009. V. 297. № 2. P. H556–H563. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00302.2009>
  48. Kikuchi-Utsumi K., Gao B., Ohinata H., Hashimoto M., Yamamoto N., Kuroshima A. Enhanced gene expression of endothelial nitric oxide synthase in brown adipose tissue during cold exposure // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2002. V. 282. № 2. P. 51–2. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00310.2001>
  49. Kinoshita K., Ozaki N., Takagi Y., Murata Y., Oshida Y., Hayashi Y. Glucagon is essential for adaptive thermogenesis in brown adipose tissue // *Endocrinology*. 2014. V. 155. № 9. P. 3484–3492. <https://doi.org/10.1210/en.2014-1175>
  50. Kolosova N.G., Kolpakov A.R., Panin L.E. Tocopherol level and lipid peroxidation inistar rat tissues during adaptation to cold // *Vopr. Med. Khim.* 1995. V. 41. № 6 P. 16–169. Accessed November 23, 2020. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8619294/>
  51. Korhonen T., Mustonen A.M., Nieminen P., Saarela S. Effects of cold exposure, exogenous melatonin and short-day treatment on the weight-regulation and body temperature of the Siberian hamster (*Phodopus sungorus*) // *Regul. Pept.* 2008. V. 149. № 1–3. P. 60–66. <https://doi.org/10.1016/j.regpep.2007.09.033>
  52. Kralova Lesna I., Rychlikova J., Vavrova L., Vybiral S. Could human cold adaptation decrease the risk of cardiovascular disease? // *J. Therm. Biol.* 2015. V. 52. P. 192–198. <https://doi.org/10.1016/j.jtherbio.2015.07.007>
  53. Krylatov A.V., Maslov L.N., Voronkov N.S., et al. Reactive Oxygen Species as Intracellular Signaling Molecules in the Cardiovascular System // *Curr. Cardiol. Rev.* 2018. V. 14. № 4. P. 290–300. <https://doi.org/10.2174/1573403X14666180702152436>
  54. Krylov I.F., Tigranian R.A. Hormonal metabolic status of the human body under the conditions of the Far North // *Kosm. Biol. Aviakosm Med.* 1986. V. 20. № 5. P. 85–88. Accessed November 23, 2020. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3784527/>
  55. Kumar A., Taliyan R., Sharma P.L. Evaluation of thyroid hormone induced pharmacological preconditioning on cardiomyocyte protection against ischemic-reperfusion injury // *Indian. J. Pharmacol.* 2012. V. 44. № 1. P. 68–72. <https://doi.org/10.4103/0253-7613.91870>
  56. Lishmanov Y.B., Maslov L.N., Sementsov A.S., Naryzhnaya N.V., Tsubulnikov S.Y. Stress and infarct limiting effects of early hypoxic preconditioning // *Russ. Fiziol. Zh. Im I. M. Sechenova*. 2015. V. 101. № 9. P. 1013–1021. Accessed November 23, 2020. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26672158/>
  57. Lomo T., Eken T., Bekkestad Rein E., Njå A. Body temperature control in rats by muscle tone during rest or sleep // *Acta Physiol.* 2020. V. 228 № 2. <https://doi.org/10.1111/apha.13348>
  58. Lu S., Xu D. Cold stress accentuates pressure overload-induced cardiac hypertrophy and contractile dysfunction: Role of TRPV1/AMPK-mediated autophagy // *Biochem Biophys. Res. Commun.* 2013. V. 442. № 1–2. P. 8–15. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2013.10.128>
  59. Manukhin B.N., Anan'ev V.N., Kichikuloval T.P., Anan'eva O.N. M-cholinergic response of arterial pressure in rabbit small intestine blood vessels during cold adaptation // *Dokl. Biol. Sci.* 2003. V. 391. P. 312–314. <https://doi.org/10.1023/a:1025190214988>
  60. Marchant B., Donaldson G., Mridha K., Scarborough M., Timmis A.D. Mechanisms of cold intolerances in patients with angina // *J. Am. Coll. Cardiol.* 1994. V. 23. № 5. P. 630–636. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(94\)90747-1](https://doi.org/10.1016/0735-1097(94)90747-1)
  61. Maslov L.N., Naryzhnaia N.V. Impact of long-term adaptation to cold on the state of cardiovascular system // *Russ Fiziol. Zh. Im. I M Sechenova*. 2015. V. 101. № 5. P. 525–537. Accessed November 23, 2020. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26263679/>
  62. Maslov L.N., Naryzhnaia N.V., Tsubulnikov S.Y. et al. Role of endogenous opioid peptides in the infarct size-limiting effect of adaptation to chronic continuous hypoxia // *Life Sci.* 2013. V. 93. № 9–11. P. 373–379. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2013.07.018>
  63. Maslov L.N., Tsubulnikov S.Y., Prokudina E.S. et al. Trigger, Signaling Mechanism and End Effector of Cardioprotective Effect of Remote Postconditioning of Heart // *Curr. Cardiol. Rev.* 2019. V. 15. № 3. P. 177–187. <https://doi.org/10.2174/1573403X15666190226095820>
  64. Maslov L.N., Vychuzhanova E.A. The Role of the Sympathoadrenal System in Adaptation to Cold // *Neurosci. Behav. Physiol.* 2016. V. 46. № 5. P. 589–600. <https://doi.org/10.1007/s11055-016-0283-0>
  65. Maslov L.N., Vychuzhanova E.A., Gorbunov A.S., Tsubulnikov S.Y. Role of dyslipidemia in pathogenesis of vascular events among arctic circle population // *Vestn. Ross Akad. Meditsinskikh. Nauk*. 2014. № 7–8. P. 133–136. <https://doi.org/10.15690/vramn.v69i7-8.1120>
  66. Melnikov V.N. Life span of people who died from cardiovascular diseases in Siberia: a comparative study of two populations // *Int. J. Circumpolar. Health.* 2003. V. 62. № 3. P. 296–307. <https://doi.org/10.3402/ijch.v62i3.17566>
  67. Minatoguchi S., Uno Y., Kariya T. et al. Cross-talk among noradrenaline, adenosine and protein kinase C in the mechanisms of ischemic preconditioning in rabbits // In: *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. 2003. V. 41. 2003. Accessed May 24, 2020. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12688395/>

68. Mineo P.M., Cassell E.A., Roberts M.E., Schaeffer P.J. Chronic cold acclimation increases thermogenic capacity, non-shivering thermogenesis and muscle citrate synthase activity in both wild-type and brown adipose tissue deficient mice // *Comp. Biochem. Physiol. – A Mol. Integr. Physiol.* 2012. V. 161. № 4. P. 395–400.  
<https://doi.org/10.1016/j.cbpa.2011.12.012>
69. Näyhä S. Environmental temperature and mortality // *Int. J. Circumpolar Health.* 2005. V. 64. № 5. P. 451–458.  
<https://doi.org/10.3402/ijch.v64i5.18026>
70. Nazari A., Sadr S.S., Faghihi M. et al. Vasopressin attenuates ischemia-reperfusion injury via reduction of oxidative stress and inhibition of mitochondrial permeability transition pore opening in rat hearts // *Eur. J. Pharmacol.* 2015. V. 760. P. 96–102.  
<https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2015.04.006>
71. Nazari A., Sadr S.S., Faghihi M., Imani A., Moghimian M. The cardioprotective effect of different doses of vasopressin (AVP) against ischemia-reperfusion injuries in the anesthetized rat heart // *Peptides.* 2011. V. 32. № 12. P. 2459–2466.  
<https://doi.org/10.1016/j.peptides.2011.10.023>
72. Nuñez R.E., Javadov S., Escobales N. Angiotensin II preconditioning is associated with increased PKCε/PKCδ ratio and prosurvival kinases in mitochondria // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2017. V. 44. № 12. P. 1201–1212.  
<https://doi.org/10.1111/1440-1681.12816>
73. Nuñez R.E., Javadov S., Escobales N. Critical role of angiotensin II type 2 receptors in the control of mitochondrial and cardiac function in angiotensin II-preconditioned rat hearts // *Pflugers Arch. Eur. J. Physiol.* 2018. V. 470. № 9. P. 1391–1403.  
<https://doi.org/10.1007/s00424-018-2153-9>
74. Obut T.A., Saryg S.K., Ovsukova M.V., Dementeva T.U., Obut E.T., Erdinjeva T.A. Effect of dehydroepiandrosterone sulfate on aldosterone level during stress exposures: Role of μ-opioid receptors // *Bull. Exp. Biol. Med.* 2012. V. 152. № 6. P. 696–698.  
<https://doi.org/10.1007/s10517-012-1609-8>
75. Orekhov K.V. Ekstremal'nye faktory Kraïnego Severa i voprosy zdorov'ia naseleniia éтого raïona // *Vestn. Akad. Med. Nauk SSSR.* 1979. № 6. P. 73–82. Accessed November 23, 2020.  
<https://europepmc.org/article/MED/382685>
76. Panagiotakos D.B., Chrysohoou C., Pitsavos C., et al. Climatological variations in daily hospital admissions for acute coronary syndromes // *Int. J. Cardiol.* 2004. V. 94. № 2–3. P. 229–233.  
<https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2003.04.050>
77. Ravingerová T., Pancza D., Ziegelhoffer A., Styk J. Preconditioning modulates susceptibility to ischemia-induced arrhythmias in the rat heart: The role of α-adrenergic stimulation and K(ATP) channels // *Physiol. Res.* 2002. V. 51. № 2. P. 109–119. Accessed November 23, 2020.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12108920/>
78. Salie R., Moolman J.A., Lochner A. The mechanism of beta-adrenergic preconditioning: Roles for adenosine and ROS during triggering and mediation // *Basic. Res. Cardiol.* 2012. V. 107. № 5.  
<https://doi.org/10.1007/s00395-012-0281-5>
79. Saponaro F., Sestito S., Runfola M., Rapposelli S., Chiellini G. Selective Thyroid Hormone Receptor-Beta (TRβ) Agonists: New Perspectives for the Treatment of Metabolic and Neurodegenerative Disorders // *Front. Med.* 2020. V. 7. P. 331.  
<https://doi.org/10.3389/fmed.2020.00331>
80. Sawashita Y., Hirata N., Yoshikawa Y., Terada H., Tokinaga Y., Yamakage M. Remote ischemic preconditioning reduces myocardial ischemia-reperfusion injury through unacylated ghrelin-induced activation of the JAK/STAT pathway // *Basic. Res. Cardiol.* 2020. V. 115. № 4. P. 50.  
<https://doi.org/10.1007/s00395-020-0809-z>
81. Schmidt M.C., Askew E.W., Roberts D.E., Prior R.L., Ensign W.Y., Hesslink R.E. Oxidative stress in humans training in a cold, moderate altitude environment and their response to a phytochemical antioxidant supplement // *Wilderness Environ. Med.* 2002. V. 13. № 2. P. 94–105.  
[https://doi.org/10.1580/1080-6032\(2002\)013\[0094:OSIHTI\]2.0.CO;2](https://doi.org/10.1580/1080-6032(2002)013[0094:OSIHTI]2.0.CO;2)
82. Seara F.A.C., Maciel L., Barbosa R.A.Q. et al. Cardiac ischemia/reperfusion injury is inversely affected by thyroid hormones excess or deficiency in male Wistar rats // *PLoS One.* 2018. V. 13. № 1.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0190355>
83. Selman C., McLaren J.S., Himanka M.J., Speakman J.R. Effect of long-term cold exposure on antioxidant enzyme activities in a small mammal // *Free Radic Biol. Med.* 2000. V. 28. № 8. P. 1279–1285.  
[https://doi.org/10.1016/S0891-5849\(00\)00263-X](https://doi.org/10.1016/S0891-5849(00)00263-X)
84. Seo K., Parikh V.N., Ashley E.A. Stretch-Induced Biased Signaling in Angiotensin II Type 1 and Apelin Receptors for the Mediation of Cardiac Contractility and Hypertrophy // *Front. Physiol.* 2020. V. 11.  
<https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00181>
85. Sharma A., Singh M. Possible mechanism of cardioprotective effect of ischaemic preconditioning in isolated rat heart // *Pharmacol. Res.* 2000. V. 41. № 6. P. 635–640.  
<https://doi.org/10.1006/phrs.1999.0631>
86. Sharma A., Singh M. The possible role of adrenergic component in ischemic preconditioning // *Methods Find Exp. Clin Pharmacol.* 1997. V. 19. № 7. P. 493–499. Accessed November 23, 2020.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10606444/>
87. Shechtman O., Fregly M.J., Van Bergen P., Papanek P.E. Prevention of cold-induced increase in blood pressure of rats by captopril // *Hypertension.* 1991. V. 17. № 6. P. 763–770.  
<https://doi.org/10.1161/01.HYP.17.6.763>
88. Shechtman O., Papanek P.E., Fregly M.J. Reversibility of cold-induced hypertension after removal of rats from cold // *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 1990. V. 68. № 7. P. 830–835.  
<https://doi.org/10.1139/y90-126>
89. Shechtman O., Sun Z., Fregly M.J., Katovich M.J. Increased tail artery vascular responsiveness to angiotensin II in cold-treated rats // *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 1999. V. 77. № 12. P. 974–979.  
<https://doi.org/10.1139/y99-107>

90. *Siems W.G., van Kuijk F.J.G.M., Maass R., Brenke R.* Uric acid and glutathione levels during short-term whole body cold exposure // *Free Radic Biol. Med.* 1994. V. 16. № 3. P. 299–305.  
[https://doi.org/10.1016/0891-5849\(94\)90030-2](https://doi.org/10.1016/0891-5849(94)90030-2)
91. *Spencer F.A., Goldberg R.J., Becker R.C., Gore J.M.* Seasonal distribution of acute myocardial infarction in the second National Registry of Myocardial Infarction // *J. Am. Coll Cardiol.* 1998. V. 31. № 6. P. 1226–1233.  
[https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(98\)00098-9](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(98)00098-9)
92. *Stancic A., Buzadzic B., Korac A. et al.* Regulatory role of PGC-1 $\alpha$ /PPAR signaling in skeletal muscle metabolic recruitment during cold acclimation // *J. Exp. Biol.* 2013. V. 216. № 22. P. 4233–4241.  
<https://doi.org/10.1242/jeb.089334>
93. *Suarez J., Wang H., Scott B.T. et al.* In vivo selective expression of thyroid hormone receptor  $\alpha 1$  in endothelial cells attenuates myocardial injury in experimental myocardial infarction in mice // *Am. J. Physiol – Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2014. V. 307. № 3. P. R340.  
<https://doi.org/10.1152/ajpregu.00449.2013>
94. *Sun Z., Bello-Roufai M., Wang X.* RNAi inhibition of mineralocorticoid receptors prevents the development of cold-induced hypertension // *Am. J. Physiol. Circ. Physiol.* 2008. V. 294. № 4. P. H1880–H1887.  
<https://doi.org/10.1152/ajpheart.01319.2007>
95. *Sun Z., Cade R., Zhang Z., Alouidor J., Van H.* Angiotensinogen gene knockout delays and attenuates cold-induced hypertension // *Hypertension.* 2003. V. 41. № 2. P. 322–327.  
<https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000050964.96018.FA>
96. *Takagi S., Kihara Y., Sasayama S., Mitsuiye T.* Slow inactivation of cardiac L-type Ca<sup>2+</sup> channel induced by cold acclimation of guinea pig // *Am. J. Physiol – Regul. Integr. Comp. Physiol.* 1998. V. 274. № 2. P. 43–2.  
<https://doi.org/10.1152/ajpregu.1998.274.2.r348>
97. *Terblanche S.E., Masondo T.C., Nel W.* Effects of chronic cold exposure on the activities of cytochrome c oxidase, glutathione peroxidase and glutathione reductase in rat tissues (*Rattus norvegicus*) // *Comp. Biochem. Physiol – B Biochem. Mol. Biol.* 2000. V. 127. № 3. P. 319–324.  
[https://doi.org/10.1016/S0305-0491\(00\)00269-8](https://doi.org/10.1016/S0305-0491(00)00269-8)
98. *Thornton J.D., Daly J.F., Cohen M.V., Yang X.M., Downey J.M.* Catecholamines can induce adenosine receptor-mediated protection of the myocardium but do not participate in ischemic preconditioning in the rabbit // *Circ. Res.* 1993. V. 73. № 4. P. 649–655.  
<https://doi.org/10.1161/01.RES.73.4.649>
99. *Tibenska V., Benesova A., Vebr P. et al.* Gradual cold acclimation induces cardioprotection without affecting  $\beta$ -adrenergic receptor-mediated adenylyl cyclase signaling // *J. Appl. Physiol.* 2020. V. 128. № 4. P. 1023–1032.  
<https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00511.2019>
100. *Tibenská V., Marvanova A., Elsnicová B., et al.* The cardioprotective effect persisting during recovery from cold acclimation is mediated by the  $\beta 2$ -adrenoceptor pathway and Akt activation // *J. Appl. Physiol.* 2020. Published online.  
<https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00756.2020>
101. *Tikhonov D.G., Nikolaev V.P., Sedalischev V.I.* Some problems of pathogenesis and clinical symptoms of atherosclerosis (coronary heart disease, hypertension) in the far north // *Ter. Arkh.* 2011. V. 83. № 1. P. 63–69. Accessed November 23, 2020.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21446206/>
102. *Tsibulnikov S., Maslov L., Voronkov N., Oeltgen P.* Thyroid hormones and the mechanisms of adaptation to cold // *Hormones.* 2020. V. 19. № 3. P. 329–339.  
<https://doi.org/10.1007/s42000-020-00200-2>
103. *Tsibulnikov S.Y., Maslov L.N., Ivanov V.V., Naryzhnaya N.V., Tsibulnikova M.R.* Infarct-limiting effect of adaptation to continuous cold exposure // *Ross. Fiziol. zhurnal Im IM Sechenova.* 2016. V. 102. № 11. P. 1363–1368. Accessed November 23, 2020.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30193452/>
104. *Tsibulnikov S.Y., Maslov L.N., Naryzhnaya N. V. et al.* Impact of cold adaptation on cardiac tolerance to ischemia/reperfusion. Role of glucocorticoid and thyroid hormones // *Gen. Physiol. Biophys.* 2019. V. 38. № 3. P. 245–251.  
[https://doi.org/10.4149/gpb\\_2019002](https://doi.org/10.4149/gpb_2019002)
105. *Tsibulnikov S.Y., Maslov L.N., Naryzhnaya N.V. et al.* Role of protein kinase C, PI3 kinase, tyrosine kinases, no-synthase, KATP channels and MPT pore in the signaling pathway of the cardioprotective effect of chronic continuous hypoxia // *Gen. Physiol. Biophys.* 2018. V. 37. № 5. P. 537–547.  
[https://doi.org/10.4149/gpb\\_2018013](https://doi.org/10.4149/gpb_2018013)
106. *Tsuchida A., Liu Y., Liu G.S., Cohen M.V., Downey J.M.* alpha 1-adrenergic agonists precondition rabbit ischemic myocardium independent of adenosine by direct activation of protein kinase C // *Circ. Res.* 1994. V. 75. № 3. P. 576–585.  
<https://doi.org/10.1161/01.RES.75.3.576>
107. *Turchinskii V.I.* Cardiological aspects of human adaptation in the Far North // *Vestn. Akad. Med. Nauk. SSSR.* 1979. № 6. P. 23–32. Accessed November 23, 2020.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/473891/>
108. *Venditti P., De Rosa R., Di Meo S.* Effect of cold-induced hyperthyroidism on H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> production and susceptibility to stress conditions of rat liver mitochondria // *Free Radic Biol. Med.* 2004. V. 36. № 3. P. 348–358.  
<https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2003.11.012>
109. *Vucetic M., Otasevic V., Korac A. et al.* Interscapular brown adipose tissue metabolic reprogramming during cold acclimation: Interplay of HIF-1 $\alpha$  and AMPK $\alpha$  // *Biochim Biophys Acta – Gen. Subj.* V. 1810. № 12. P. 1252–1261.  
<https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2011.09.007>
110. *Wang L., Tan A., An X., Xia Y., Xie Y.* Quercetin Dihydrate inhibition of cardiac fibrosis induced by angiotensin II in vivo and in vitro // *Biomed. Pharmacother.* 2020. V. 127. P. 110205.  
<https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110205>
111. *Wang X., Cade R., Sun Z.* Human eNOS gene delivery attenuates cold-induced elevation of blood pressure in rats // *Am. J. Physiol Heart Circ. Physiol.* 2005. V. 289. № 3.  
<https://doi.org/10.1152/AJPHEART.01306.2004>
112. *Wang X., Che H., Zhang W. et al.* Effects of mild chronic intermittent cold exposure on rat organs // *Int. J. Biol Sci.* 2015. V. 11. № 10. P. 1171–1180.  
<https://doi.org/10.7150/ijbs.12161>

113. Wang X., Sun Z., Cade R. Prolonged attenuation of cold-induced hypertension by adenoviral delivery of renin antisense // *Kidney Int.* 2005. V. 68. № 2. P. 680–687.  
https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2005.00446.x
114. Yabe K.I., Ishishita H., Tanonaka K., Takeo S. Pharmacologic preconditioning induced by  $\beta$ -adrenergic stimulation is mediated by activation of protein kinase C // *J. Cardiovasc Pharmacol.* 1998. V. 32. № 6. P. 962–968.  
https://doi.org/10.1097/00005344-199812000-00013
115. Yellon D.M., Baxter G.F. A “second window of protection” or delayed preconditioning phenomenon: Future horizons for myocardial protection? // *J. Mol. Cell Cardiol.* 1995. V. 27. № 4. P. 1023–1034.  
https://doi.org/10.1016/0022-2828(95)90071-3
116. Yellon D.M., Downey J.M. Preconditioning the myocardium: From cellular physiology to clinical cardiology // *Physiol Rev.* 2003. V. 83. № 4. P. 1113–1151.  
https://doi.org/10.1152/physrev.00009.2003
117. Yoshino T., Nagoshi T., Anzawa R. et al. Preconditioning actions of aldosterone through p38 signaling modulation in isolated rat hearts // *J. Endocrinol.* 2014. V. 222. № 2. P. 289–299.  
https://doi.org/10.1530/JOE-14-0067
118. Zeisberger E., Roth J., Simon E. Changes in water balance and in release of arginine vasopressin during thermal adaptation in guinea-pigs // *Pflügers Arch Eur. J. Physiol.* 1988. V. 412. № 3. P. 285–291.  
https://doi.org/10.1007/BF00582510
119. Zhang Y., Li L., Hua Y. et al. Cardiac-specific knockout of ET A receptor mitigates low ambient temperature-induced cardiac hypertrophy and contractile dysfunction // *J. Mol. Cell Biol.* 2012. V. 4. № 2. P. 97–107.  
https://doi.org/10.1093/jmcb/mjs002
120. Zhao Z.J., Chi Q.S., Cao J., Wang D.H. Seasonal changes of body mass and energy budget in striped hamsters: The role of leptin // *Physiol. Biochem Zool.* 2014. V. 87. № 2. P. 245–256.  
https://doi.org/10.1086/674974
121. Zhong C. Bin, Chen X., Zhou X.Y., Wang X.B. The role of peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  in mediating cardioprotection against ischemia/reperfusion injury // *J. Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2018. V. 23. № 1. P. 46–56.  
https://doi.org/10.1177/1074248417707049
122. Zhu Z., Zhu S., Zhu J., Van Der Giet M., Tepel M. Endothelial Dysfunction in Cold-Induced Hypertensive Rats // *AJH.* 2002. V. 15. P. 176–180. Accessed December 29, 2021.  
https://academic.oup.com/ajh/article/15/2/176/95187

## The Effect of Cold Adaptation on Cardiac Tolerance to Ischemia/Reperfusion

N. S. Voronkov<sup>1, 2, \*</sup>, N. V. Naryzhnaya<sup>1, \*\*</sup>, Y. V. Bushov<sup>2, \*\*\*</sup>, and L. N. Maslov<sup>1, \*\*\*\*</sup>

<sup>1</sup>Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the RAS, Tomsk, Russia

<sup>2</sup>Department of Physiology, Tomsk State University, Tomsk, Russia

\*e-mail: niks.voronkov@gmail.com

\*\* e-mail: natalynar@yandex.ru

\*\*\* e-mail: bushov@bio.tsu.ru

\*\*\*\* e-mail: maslov@cardio-tomsk.ru

**Abstract**—In the last decade, mortality from acute myocardial infarction in developed countries has not decreased despite the widespread use of percutaneous coronary invasion. This is due to the lack of drugs/treatment in clinical practice capable of preventing cardiac ischemic and reperfusion (I/R) injury and its consequences with high efficiency. Understanding to the molecular base of endogenous cardioprotective mechanism elicited by extreme exposures of the organism may serve as a powerful platform for discovering a target(s) of drug therapy. The influence of cold, on cardiovascular system depends on its duration, severity, and condition of the organism. Many adverse effects of an acute and chronic cold exposure has been described in human, mainly the appearance of cardiovascular diseases such as acute myocardial infarction, hypertension, and cardiac hypertrophy. Besides that cold acclimation also promotes an increase in cardiac tolerance to I/R in rats. In this review, we analyzed the conditions and possible mechanisms of both antithetical effects of chronic cold exposure. It was established that aldosterone and angiotensin II play an important role in the development of cold-induced hypertension but not in cardiac hypertrophy. In contrast, the infarct-size limiting effect of chronic cold exposure may be mediated via increased resistance of MPT pore to Ca-overload and stimulation of  $\beta_2/3$ -adrenergic receptors. It was also proposed that catecholamines, thyroid hormones, aldosterone, angiotensin II, endothelins, interleukin-6, fibroblast growth factor, tumor necrosis factor- $\alpha$ , transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1) channel, vasopressin, ghrelin, adenosine and opioid receptors may be potentially involved in the cardioprotective effect of cold adaptation. Purpose of this article: to compare and analyze the published data and the results of our own studies on the effect of cold adaptation on the resistance of the heart to ischemia/reperfusion. The article is intended for physiologists.

**Keywords:** cold adaptation, heart, ischemia, reperfusion, hypertension, cardiac hypertrophy