

Б.В. Дривотинов, Е.Н. Апанель, А.С. Мастыкин
**ГИПОКСИЧЕСКОЕ ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАНИЕ
КАК ФАКТОР ЗАЩИТЫ МОЗГА**

*Белорусский государственный медицинский университет,
Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии*

Цель сообщения – обобщить и изложить представления о явлении предсоздания саногенных условий эпизодами транзиторных ишемических атак мозга на основании нашего опыта по изучению гетерогенности и неустойчивости этой цереброваскулярной патологии, и сравнить их с современными представлениями отечественных и зарубежных исследователей об этом феномене.

Взаимосвязь между кровоснабжением и функцией головного мозга в течение многих столетий была предметом интереса и изучения еще с глубокой древности. Этот интерес не только не утратил своей актуальности в наши дни, но вылился в отдельную медицинскую дисциплину – ангионеврологию. Китайские и тибетские ученые уже тогда подразделяли все нарушения мозгового кровообращения на ишемические и геморрагические. Считается, что на территории современной Европы Гиппократ первым дал описание симптоматики транзиторной ишемической атаки (ТИА) с двигательными и чувствительными нарушениями в конечностях. Древнегреческие ученые изучали и знали реакцию всего организма на нарушение кровоснабжения мозга. История этих исследований полна драматизма, интересна и поучительна. Но их объединяет одно обобщающее «плохо»-любая гипоксия и ишемия, независимо от степени выраженности и длительности – это этио-

патогенетическое начало, своеобразная прелюдия к возможной инвалидности и смерти, и только.

Однако, результаты последних десятилетий все отчетливее указывают на неоднородность, гетерогенность, и даже противоречивость феномена влияния гипоксии и ишемии на состояние мозга. То, что ранее представлялось единым нозологическим монолитом, теперь начинает дробиться и приобретать гетерогенную, причем, не только патогенетическую но и саногенетическую структуру, с достаточно обособленными компонентами, и, в тоже время, тесно друг с другом связанными. Парадокс – одно патогенное начало в определенных условиях может сработать как своеобразное «предлечение» – прекондиционирование [8, 9, 25, 28, 40-43, 45, 46]. В настоящее время интимный механизм этого феномена только начинает изучаться.

Цель данного сообщения – изложить и обобщить наши представления о феномене прекондиционирова-

ния мозга эпизодами транзиторной ишемической атаки, с учетом наших наработок по гетерогенности и неустойчивости, характерных для этой патологии в контексте современных данных об этом феномене [9, 15-18, 25-29, 35, 37, 41-45, 47].

Считается, что ишемическое прекондиционирование впервые было описано С. Murry и соавт. в 1986 г. [46]. В дальнейшем этому феномену были посвящены исследования преимущественно в кардиологии [9, 11, 15-18, 26-29, 35, 37, 40, 41, 43, 45, 47, 50, 51, 54].

В понятие прекондиционирования органически вписывается ТИА [7-9, 15-17, 35, 37, 51, 54]. Если искать в ТИА тренировочный саногенный эффект, то он, скорее всего, запрятан в неустойчивости, и, как правило, в сравнительной кратковременности ее существования. Тем не менее, в этом отношении современная ситуация такова, что после многолетних длительных споров о положительном тренировочном эффекте этой патологии, окончательно преобладает мнение о том, что ТИА прежде всего-фактор риска мозгового инсульта [3, 15-17, 36, 39, 52]. Упоминания о саногенном эффекте ТИА в публикациях последних лет встречаются довольно редко [7, 9, 17, 35, 37, 44, 45]. Говоря о неустойчивости ТИА, сразу же следует упомянуть и о вероятности возникновения ее эпизодов. Эти два понятия сродственны друг другу, чему имеются сложные логические и математические доказательства [21].

Этиология и патогенез этого заболевания сложны и не достаточно полно не изучены и как компоненты патологической картины тесно переплетены друг с другом [7-9, 15-17]. Причины возникновения ТИА многочисленны, а особенности появления гетерогенны. В своем гетерогенном этиопатогенетическом многообразии эпизоды ТИА нередко протекают субклинически и ускользают от внимания и осознания их присутствия [15]. Гетерогенность протекания патологических процессов – это уже признанный факт [27]. Поэтому сам процесс прекондиционирования должен иметь «подстройку» под конкретный патогенетический механизм, а, возможно, даже быть производным от него. Существующие же гипотезы прекондиционирования строятся преимущественно на описании отдельных достаточно обособленных друг от друга механизмов – мозг сам по себе, сердце само по себе, но участие системы сосудов оказывается в стороне [47].

Мы рассматриваем феномен гипоксического-ишемического прекондиционирования мозга в рамках функциональной диссипативной системы – кардиocerebro-васкулярного комплекса (КЦВК). Однако, вопрос об открытости (полукоткрытости или полузакрытости) КЦВК как подсистемы всей генеральной системы органокомплексов всего организма нуждается в уточнении. Здесь не следует быть излишне категоричным и считать ее чрезмерно открытой для взаимосвязей с другими системами организма, и, тем более, закрытой, чтобы в рамках жесткой автономной обособленности физиологически нормально функционировать. Внутри же самого КЦВК мозг и вся нервная система, сердце и система сосудов, настолько оптимально открыты друг другу в своем взаимообусловленном функционировании, что их все вместе можно считать одной достаточно обособленной системой.

Что касается теоретического представления о КЦВК, то оно вполне попадает под классическое определение

функциональной системы [1, 31]. Однако не в меньшей мере интересен и диссипативный аспект, связанный с тратой энергии, а, может быть, точнее, с энергомассообменом этого комплекса с другими структурами организма, что также не противоречит и вполне гармонирует с классическим представлением о функциональной системе [31].

Диссипативность (фр. dissipation-рассеяние, расточительность)-это способность рассеивать энергию в окружающую среду. Рассеивание энергии – это «энтропийная плата» [21], «сознательное» внедрение некоторого количества хаотичности внутрь системы как «платы» за устойчивость ее структурной информации, приобретенной в процессе возникновения, и за дальнейшую ее стабильную упорядоченность. Благодаря приобретаемой информации самоорганизующаяся и уже достаточно организованная система расходует свою внутреннюю энергию жизнедеятельности более рационально. Это позволяет иметь некоторый резервный избыток внутренней энергии, которым система может «расплачиваться» с внешней средой за свое стабильное право на существование. Резюмируя, в этом аспекте мы и рассматриваем периодическую неустойчивость процесса жизнедеятельности кардиocerebroваскулярного комплекса пациента, страдающего эпизодами ТИА, как фрагмент целостного способа существования достаточно открытой функциональной системы по отношению ко всему организму в целом. В таком аспекте КЦВК стремится стабилизировать свое состояние и избавиться от дальнейшей патологизации периодическими «выбросами» свободной энергии. Причем, это стремление к стабильности осуществляется в характеристиках нелинейности и адаптивности [18, 21, 24, 27-29].

Понятие диссипативности структуры и функциональной системы [1,12, 14, 19, 21, 29, 30] несколько не противоречат друг другу. В сущности, объяснения свойств сложных саморегулирующих систем по П.К. Анохину и по И.Р. Пригожину стройно и гармонично дополняют друг друга как в формальнологическом так и прикладном физиологическом смысле. «Функциональные системы-динамические самоорганизующиеся системы, деятельность которых направлена на достижение полезных для организма приспособительных результатов» [30]. По А. Пуанкаре и И.Р. Пригожину [21, 49] и других разработчиков понятия диссипативной системы (ДС)-это открытая система, которая существует и оперирует вдали от участков термодинамического балансирования. «Большинство функциональных систем представляют собой самоорганизующиеся динамические центрально-периферические комплексы для достижения полезных для системы и для организма в целом приспособительных результатов, избирательно объединяющие центральную нервную систему и периферические органы и ткани на основе нервных и гуморальных регуляций.» [30]. Если функциональный аспект системы говорит о ее структуре и особенностях функционирования, то диссипативность объясняет ее энергообеспечение и своеобразие энергообмена с окружающей средой и другими системами.

В нашем представлении КЦВК в этом контексте может быть и как полузакрытая квазисистема, которая, время от времени, находясь в неустойчивом, неравновесном состоянии периодически становится более открытой, «выплескивает» избыток энергии за свои пре-

дела в стремлении вновь приобрести и сохранить устойчивость. Таким образом «поскорее отойти» от зон бифуркации и стабильно расположиться на межбифуркационном участке устойчивого детерминистически обусловленного развития [17, 21, 30].

С этих позиций возвратимся непосредственно к гипоксическому-ишемическому прекондиционированию в рамках эпизодов ТИА.

В публикациях о результатах трудоемких и наукоемких исследований приводятся описания гипотетических механизмов прекондиционирования «само по себе для сердца» и «само по себе для мозга и нервной системы» [47], где-то в стороне на расстоянии системный сосудистый комплекс с его выраженной и обособленной функцией эндотелия. Один из вариантов «по отдельности» гипотетических механизмов прекондиционной нейро-и кардиозащиты приведен на рис 1. и 2 [47].

Результаты наших исследований структуры эпизодов ТИА с помощью математических методов разведочного анализа данных (РАД) позволяют четко обозначить подтипы ТИА [4, 6-10, 15-17, 22, 23, 33, 53]. Исходя из этого, мы выдвигаем гипотезу о возможных различных механизмах прекондиционирования. Если «классическое» развитие ТИА по подтипам идет по векторам континуума крестендо в «патологическом направлении», то вполне резонно предположить для каждого такого вектора наличие контрвектора саногенетического развития процесса со своим триггерным механизмом, который срабатывает при наличии определенных условий. Эти предпосылки подробно дебатированы в различных публикациях (преимущественно кардиологических), посвященных данной проблеме.

В наших последних работах с применением РАД подтипы ТИА представляются как достаточно обособленные образования, но, в то же время, пересекающиеся друг с другом в конкретном признаком пространстве. Эти подтипы как математические множества удовлетворяют определениям «пушистых множеств», «множеств с нечеткими границами», «fuzzy sets» и могут анализироваться нечеткими нейросетевыми алгоритмами [6, 7, 10, 20, 23 48].

Что же касается саногенетического эффекта ТИА (саногенетические контрвекторы прекондиционирования), то, учитывая этиопатогенетическое различие подтипов, трудно предположить, что этот эффект осуществляется «однотипно для всех подтипов». Схематически возможные пути прекондиционирования приведены на рисунке 3.

Не вызывает сомнений, что при рассмотрении вопросов вторичной

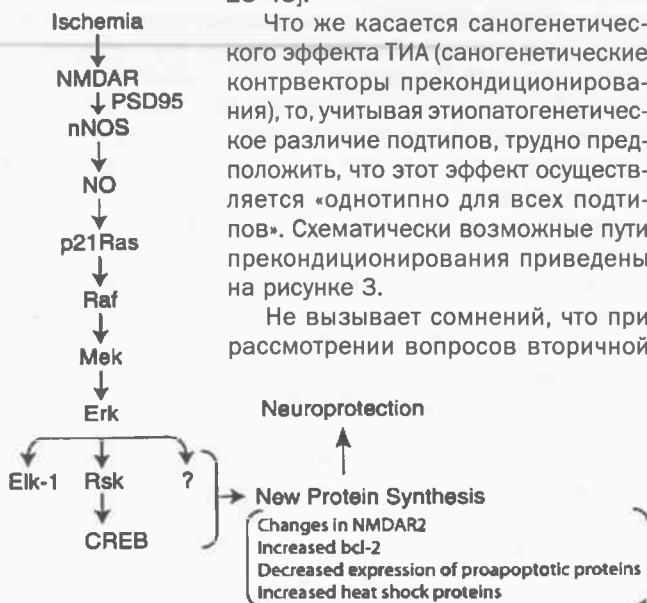


Рис. 1. Гипотетический механизм нейропротекции (по K. Nandopagal et al., 2000).

профилактики и реабилитации речь идет о мобилизации скрытых резервов адаптации сердечно-сосудистой системы [18, 29] в рамках защиты жизнеобеспечения КЦВК как диссипативной функциональной системы. В этом аспекте особого внимания по методам защиты КЦВК заслуживают сообщения о кинезотерапевтическом подходе [2-5, 38-40, 42, 43]. Имеется сообщение о ретроспективном исследовании «362 инсультных больных, у тех, кто регулярно выполнял физические упражнения до инсульта, вероятность легкого его течения (баллы по шкале National Institutes of Health Stroke Scale не более 5) была в 1.67 раз выше, чем у пациентов, которые вели малоподвижный образ жизни». Как полагают авторы (Dominique Deplanque и коллеги, Лилльский Университет, Франция), нейропротективный эффект предыдущих эпизодов ТИА на фоне физической активности может быть обусловлен уменьшением размера зоны церебрального инфаркта вплоть до асимптомной [39].

В публикациях по цереброваскулярной патологии имеются высказывания, что в США «отмечается угрожающее количество транзиторных инсультов» (Cameron Johnston) [42].

«Выяснилось, что многие люди не обращались к врачу, потому как просто не знали, что с ними происходит. Только 2,3 % пациентов четко знали, что перенесли инсульт, еще у 2,3 % пациентов также был диагностирован инсульт, но об этом знал только их лечащий врач. Большинство участников опроса вспомнили, что наблюдали у себя симптомы, похожие на инсульт. При этом 3,2% опрошенных сказали, что перенесли инсульт, но не смогли по разным причинам посетить доктора. Оказалось, что среди тех, людей, которые не обращались к врачу, преобладали те, кто имели невысокое образование и низкий доход. Эти пациенты могли просто не знать, что у них инсульт» [42]. Таким образом, заключает Cameron Johnston, необходимо разработать и ввести специальную образовательную программу, которая будет разъяснять пациентам, что такое транзиторный ишемический инсульт, и при каких признаках этого заболевания необходимо обращаться к врачу, даже если приступ закончился.

В связи с этим следует уточнить, что считать «транзи-

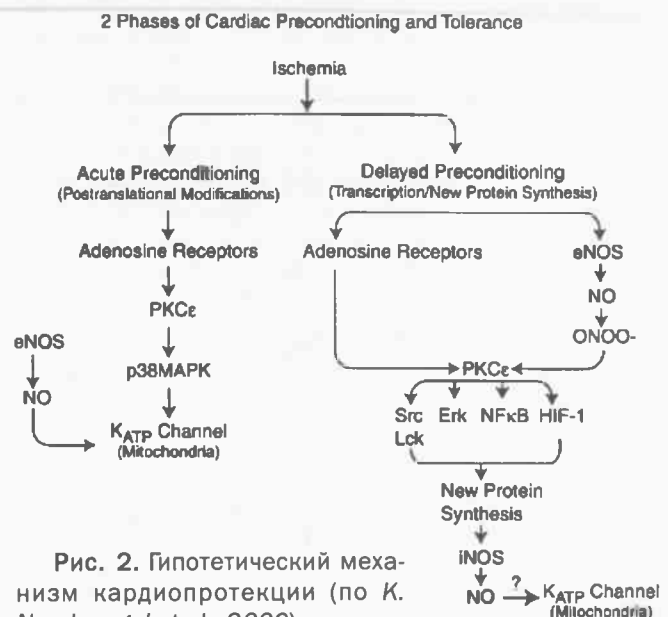


Рис. 2. Гипотетический механизм кардиопротекции (по K. Nandopagal et al., 2000).

торным инсультом».

Если «транзиторный инсульт» представляет собой ТИА, то это полностью укладывается в наше представление о периодически (стохастически) возникающей «проверочной, контрольной и т.д.» гипоксии-ишемии мозга в виде субклинической («ускользающей») и клинической форме ТИА [9, 15].

В таком случае это угроза не только жителям США, по мнению автора [42], но и всем жителям Планеты. Это естественный ход процессов жизнедеятельности. Но клиника не стоит в положении стороннего наблюдателя

и вмешивается, пытаясь противостоять этой угрозе. Однако «Учитывая потенциальный вред специально индуцированной кратковременной ишемии головного мозга, проведения клинических испытаний может оказаться нецелесообразным...» [43]. В таком контексте имеет смысл усомниться в целесообразности искусственно вызываемой гипоксии-ишемии мозга (путем кратковременного пережатия артерий) с целью вызвать эффект прекондиционирования. На данном этапе изучения проблемы целесообразнее это предоставить естественному ходу процесса. Тем не менее, имеются до-

вольно многочисленные сообщения о благотворном влиянии гипоксии по методикам гипобаротерапии и использованию гипоксических газовых смесей на общее состояние организма [13, 25, 32, 34 и др.]. Однако технологии искусственно вызванной гипоксии-ишемии для создания эффекта прекондиционирования требуют дальнейшего изучения и тщательной разработки.

Сегодня следует максимально отдалять фатальные исходы цереброваскулярных катастроф с самых начальных признаков их возможного появления, что и должно делаться методами валеологии при соблюдении здорового образа жизни. Имеются сообщения и о целесообразности медикаментозного вмешательства на ишемизированный мозг с целью провокации эффекта прекондиционирования. «Терапевтические подходы, применяемые при лечении инсульта, подразумевают воздействие на многие параллельные и последовательные патофизиологические механизмы. Разнообразные, но координированные действия по защите головного мозга укладываются в концепцию ишемического прекондиционирования. В основе нашей гипотезы профилактики и терапии инсульта лежит идея ис-

Подтипы ишемического инсульта (ИИ) (по Суслиной З.А. и соавт., 2001)			
Атеротромботический	Кардиоэмболический	Лакунарный (артериальная гипертензия)	Гемодинамический Микроэмболический

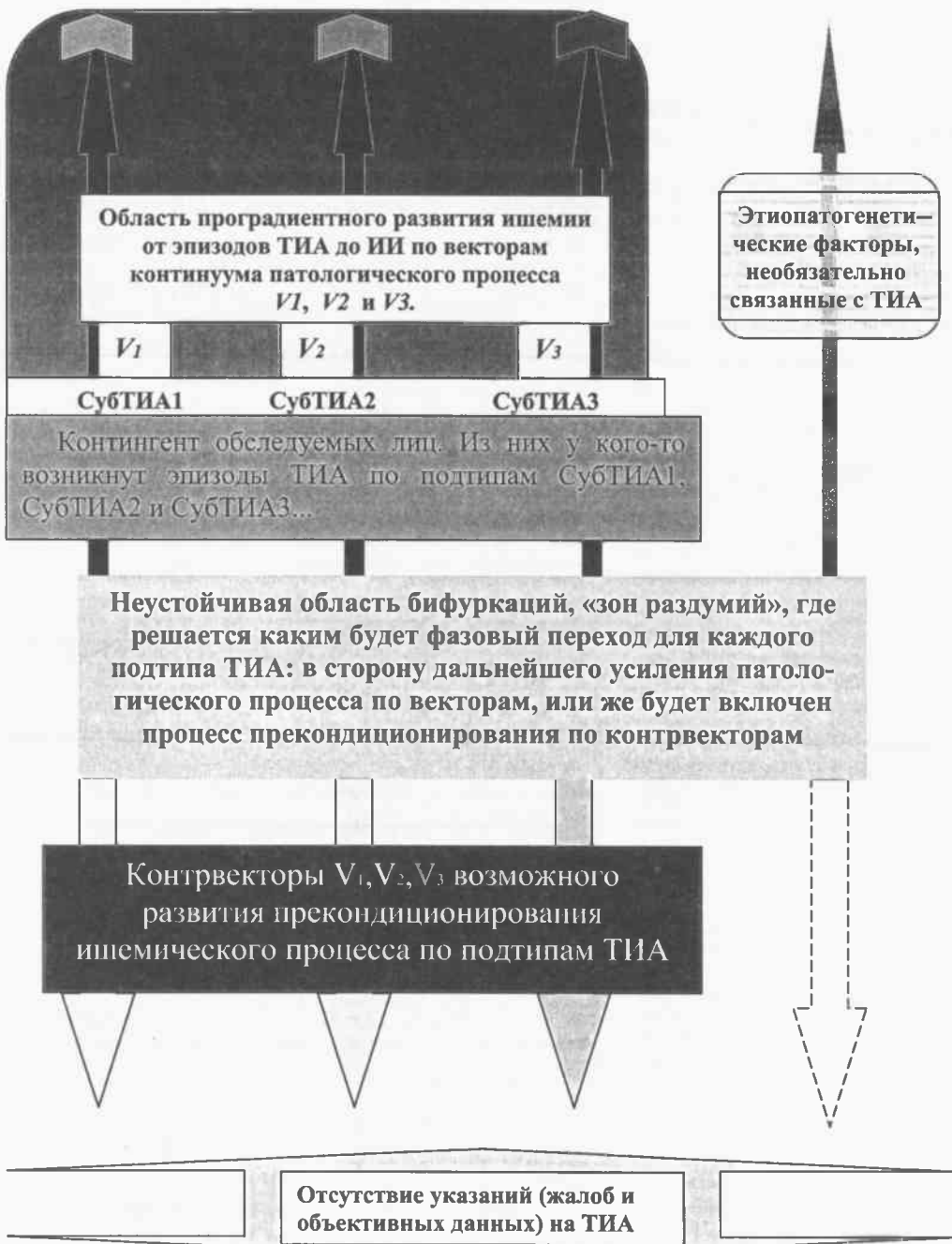


Рис. 3. Преко́ндиционирование по подтипам ТИА

пользования препаратов, которые активируют процессы, наблюдающиеся при ишемическом прекодиционировании» [51].

В связи с тем, что в отечественной и зарубежной литературе дебатированы варианты единственного гипотетического механизма прекодиционирования ишемии мозга, а вопрос о подтипах ТИА в этом отношении вообще не ставится, мы предлагаем свои гипотетические выводы, вытекающие из наших предыдущих сообщений о гетерогенности ТИА по возможным путям развития как патологического процесса, так и феномена прекодиционирования гипоксии (ишемии) мозга; рис. 3 [7-9, 15-17].

1. Каждый подтип развития ТИА может иметь только свой контрвектор механизма развития прекодиционирования;

2. Возможны «пересечения», необязательность сабогенетического развития только в рамках одного конкретного подтипа ТИА с соответствующим контрвектором прекодиционирования, т.е. один контрвектор прекодиционирования, характерный для одного подтипа, может сработать и при другом подтипе ТИА;

3. Имеется один контрвектор развития прекодиционирования, но его выраженность и эффективность различны, и зависят от конкретного доминирующего подтипа ТИА.

Литература

1. Анохин, П.К. Системные механизмы высшей нервной деятельности. Избр. труды.-М., 1979.
2. Апанель, Е.Н. Нарушение ритмических движений у постинсультных больных // Мед. новости.-2005.-№ 7.-С. 71-74.
3. Апанель, Е.Н., Мاستыкин А.С. Основы восстановления нарушенных функций после инсульта. Мн., 2005.
4. Апанель, Е.Н. Технология коррекции нарушенных двигательных функций после перенесенного инсульта //Белорусский медицинский журнал. – 2005.-№ 2.-С.-113-115
5. Белова, А. Н. Нейрореабилитация: Рук-во для врачей.-М.: Антидор, 2000.-568 с.
6. Безруков, НС., Еремин Е.Л. Построение и моделирование адаптивной нейро-нечеткой системы в задаче медицинской диагностики//Медицинская информатика.-2005.-№ 2.-С. 36-46.
7. Дривотинов, Б.В., Мастыкин А.С., Красько О.В., Апанель Е.Н. Применение разведочных методов анализа данных в дифференциальной диагностике подтипов транзиторных ишемических атак// Военная медицина.-2006.-№ 1.-С. 51-54.
8. Дривотинов, Б.В., Апанель Е.Н., Мастыкин А.С. Гипоксическое прекодиционирование как фактор защиты мозга. Тезисы XI Съезда физиологов 21-22 сентября 2006. Минск, 2006.-С. 36-37.
9. Дривотинов, Б.В., Мастыкин А.С., Апанель Е.Н. Прогноз-диагностика транзиторных ишемических атак и их лечебно-профилактическое предупреждение//Мед. Журнал.-2006.-№ 3.-С. 116-119.
10. Иванов, Ю.С., Семин Г.Ф. Диагностика и прогнозирование течения ишемической болезни мозга с использованием метода искусственных нейронных сетей.-Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Инсульт (Приложение), 2004, вып. 12, С. 29-33.
11. Кулешова, Е.В., Казеннов П.А. Аутоиндуцированная толерантность миокарда к ишемии // Росс. физиол. журн. им. Сеченова 1997.-№ 11-12.-С.105-114.
12. Курганский, А.В. О возникновении и координации ритмических движений // Теория и практика физической культуры, 1996, № 11.-С. 44-49.
13. Лихачев, С.А., Кузнецов В.И., Аленникова О.А. Интервальная нормобарическая гипокситерапия в лечении хронических прогрессирующих форм недостаточности мозгового кровообращения. /Актуальные проблемы неврологии и нейрохирургии/ Под ред. А.Ф. Смяяновича, И.П. Антонова, 2004. Вып. 6. С.-72-75.
14. Марков, Д.А. Основы восстановительной терапии заболеваний нервной системы. Мн., 1973.
15. Мастыкин, А.С., Дривотинов Б.В., Апанель Е.Н. Гетерогенность нозологического понятия транзиторной ишемической атаки. //Белорусский медицинский журнал. – 2004.-№ 4.-С. 18-21.
16. Мастыкин, А.С., Дривотинов Б.В., Апанель Е.Н. Вероятностно-статистический метод в изучении гетерогенности транзиторных ишемических атак // Весці НАН Беларусі (сер. мед. навук).-2005.-№ 1.-С. – 76-82.

17. Мастыкин, А.С., Дривотинов Б.В., Апанель Е.Н. Прерывистая ишемия мозга: случайный эпизод, запрограммированный риск или «предлежание» Весці НАН Беларусі (сер. мед. навук).-2006.-№ 3.-С. – 22-27.
18. Меерсон, Ф.З. Адаптация, стресс и профилактика.-М.: Наука, 1981. 278 с.
19. Моисеева, Н.И. Медицинские аспекты вычислительной диагностики в неврологии. Л., 1972.
20. Новоселова, Н.А. Разведочный анализ медицинских данных с использованием самоорганизующихся карт Кохонена.// Искусственный интеллект.-2002.-№ 2.-С. 526-533.
21. Пригожин, И., Стенгерс И. Порядок из хаоса. М. 1986.
22. Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. М, 2003.
23. Реброва, О.Ю., Максимова М.Ю., Пирадов М.А. Нейросетевой алгоритм диагностики патогенетических подтипов ишемического инсульта /Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Инсульт (Приложение), 2004, вып. 12, С.-23-28.
24. Розенблат, Ф. Принципы нейродинамики. М., 1965
25. Садох, К.А. Адаптационная антиоксидантная терапия мигрени. Медико-социальная экспертиза и реабилитация. Сборник научных статей, Выпуск 8. Минск, 2006.-С.-412-415
26. Сидоренко, Г.И., Гурич А.В., Сополева Ю.В., Иосава И.К. Феномен прерывистой ишемии у человека и его роль в клинических проявлениях ишемической болезни сердца //Кардиология 1997.-№10.-С.10-16.
27. Сидоренко, Г.И. Творчество и медицина: поиск неявных решений. Мн.-2002.
28. Сидоренко, Г.И. Проблема оптимизации в кардиологии// Кардиология 2004.-№ 7.-С.-4 – 8. Г.И.
29. Сидоренко, Г.И., Комиссарова С.М., Островский Ю.П. Вопросы адаптации в клинической кардиологии (количественная оценка резервов адаптации по данным прекодиционирования) // Кардиология 2004.-№ 3.-С.-19-24.
30. Силин, А.Л. Живое в концепции информационных отображений /Философские науки. – 1998. – № 2. – С. 118 – 135.
31. Судаков, К.В. Теория функциональных систем и ее применение в физиологии и медицине// Новосты медико-биологических наук (News of Biomedical sciences). 2004. № 4. С. 109-133.
32. Шалькевич, В.Б., Беликов В.Г., Мисникова В.А., Козыро В.И., Гипер и гипобаротерапия в клинике сосудистых заболеваний головного мозга. Метод. рекомендации. Мн., 1981.
33. Шалькевич, В.Б., Мастыкин А.С., Апанель Е.Н., Котова С.Г. Диагностика переходящих нарушений мозгового кровообращения.-Мн.,1998.
34. Щупакова, А.Н., Литвяков А.М., Коневалова Н.Ю. Интервальная гипоксическая тренировка в лечении и реабилитации больных с хронической абдоминальной ишемией. Весці НАН Беларусі (сер. мед. навук).-2006.-№ 3.-С. – 38-47.
35. Alkayed, N.J., Goyagi T, Joh H.D. et al. Neuroprotection and P450 2C11 upregulation after experimental transient ischemic attack. // Stroke. 2002.Vol. 33.-№ 6.-P.-1677-1684.
36. Baumgartner, C., Zeiler K., Kollegger H. et al. Prognosis after transient ischemic attacks.// Versicherungsmedizin.-1991.-V.43, N 3.-P. 75-79
37. Cohen, M.V., Baines C.P., Downey J.M. Ischemic preconditioning from adenosine receptor to KATP channel.// Annu. Rev. Physiol. – 2000/-Vol. 62.-P.-79 – 109
38. Conraads, V.M. Beckers P, Bosmans J. et al. Combined endurance/resistance training reduces plasma TNF- α receptor levels in patients with chronic heart failure and coronary artery disease// Eur. Heart J.-2002.-Vol. 23.-P.1854-1860.
39. Deplanque, D., Masse I., Lefebvre I. et al. Prior TIA, lipid-lowering drug use, and physical activity decrease ischemic stroke severity. //Neurology.-2006.-Vol. 67.-P.-1403-1410
40. Ferrari, R. Physical training in chronic heart failure: much more than training. Eur. Heart J.-2002.-Vol. 23.-P. 1803-1804.
41. Giroud, M., Gras P, Milan C. et al. Frequency of TIA in strokes: Place for a preventive treatment.// Rev. Neurol. (Paris).-1992.-Vol. 43.-N 8-9.-P.576-579.
42. Johnston, C. Stroke And TIA Patients At Risk Of Other Events: Presented at DG DISPATCH – STROKE (massage)// NEW ORLEANS, LA, 2000. A study presented Feb. 10 at the American Stroke Association's 25th International Stroke Conference, in New Orleans, LA,
43. Johnston, S. C. Ischemic preconditioning from transient ischemic attacks? Data from the Northern California TIA study. Stroke 2004.-Vol. 35.-Suppl. I:11.-P. 2680 – 2682.
44. Kirino, T. Ischemic tolerance. //J. Cereb Blood Flow Metab.-2002.-Vol.-22 № 11.P. 1283-1296.
45. Moncayo, J., de Freitas G.R, Bogousslavsky J. et al. Do transient ischemic attacks have a neuroprotective effect? // Neurology. 2000.-Vol.54 № 11.-P. 2089-94.
46. Murry, C.E., Jennings R.B., Reimer K.A. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. Circulation 1986; 74:1124 – 1136.
47. Nandagopal, K., et al. Critical Role for Nitric Oxide Signaling in Cardiac and Neuronal Ischemic Preconditioning and Tolerance. Perspectives in Pharmacology, Baltimor, 2000.

Новые технологии в медицине ☆

48. Papik, K., Molnar B., Shaefer R. et al. Application of neural networks in medicine – a review // Med. Sci. Monit.-1998.-Vol. 4.-№ 3.-P.-538-546.

49. Poincare, H., Les methodes nouvelles de la mecanique celeste, Paris, 1892.

50. Przyklenk, K., Kloner R.A. Ischemic preconditioning: exploring the paradox // Prog. Cardiovasc. Dis.-1998.-Vol. 40.-P. 517-547.

51. Ratahn, R. R., Siddiq A., Aminova L. et al. Translation of ischemic preconditioning to the patient. Prolyl hydroxylase inhibition and hypoxia inducible factor-1 as novel targets for stroke therapy. Stroke 2004.-Vol. 35.-Suppl. I:11.-P. 2687 — 2689

52. Shalkevich, V., Mastykin A. Prognostic symptomatology of transient ischemic attacks. // European J. of Neurol.-1998.-Vol. 5 (Suppl.3), S96-S97.

53. Sinacore, J.M., Chang R.W., Falconer J. Seeing the forest despite the trees/ The benefits of exploratory data analysis to program evaluation research. Eval. Health. Prof. 1992.-Vol. 15.-P. 131-146.

54. Wick, A., Wick W., Waltenberger J., Weller M., et al. Neuroprotection by Hypoxic Preconditioning Requires Sequential Activation of Vascular Endothelial Growth Factor Receptor and Akt. J. of Neuroscience.-2002.-Vol. 22.-№15.-P 6401-6407.