

LATVIJAS UNIVERSITĀTE
BIOLOĢIJAS FAKULTĀTE
CILVĒKA UN DZĪVNIEKU FIZIOLOĢIJAS KATEDRA

**KĀJU IŠĒMISKAS PREKONDITIONĒŠANAS
AKŪTA IETEKME UZ INKREMENTĀLAS
VELOERGOMETRISKAS SLODZES SNIEGUMU**

Maģistra darbs

Autors: Zane Šmite

Stud. apl. Nr. zs11034

Darba vadītājs: Dr. biol., asoc. prof. Līga Plakane

RĪGA 2016

SATURS

Kopsavilkums.....	3
Summary.....	4
Darbā izmantotie saīsinājumi	5
Ievads.....	6
1. Literatūras apskats	8
1.1 Išēmiskā prekondicionēšana	8
1.2 Darbības mehānismi	9
1.3 Attālināta išēmiskā prekondicionēšana.....	10
1.4 Išēmiskās prekondicionēšanas ietekme uz cilvēka darbaspējām fiziskas slodzes laikā .	12
1.5 Potenciālie išēmiskās prekondicionēšanas ietekmes mehānismi uz fizisku slodzi.....	13
1.6 Dažādu personu individuālā jutība pret IPC	15
2. Metodes.....	18
2.1 Informācija par pētījuma dalībniekiem.....	18
2.2 Pētījuma dizains.....	18
2.3 Inkrementālas veloergometriskas slodzes testa protokols	19
2.4 Išēmiskā prekondicionēšana	20
2.5 Pētījumā izmantotās ierīces	21
2.6 Datu analīze.....	22
3. Rezultāti.....	24
3.1 IPC un sāpju percepcija	24
3.2 Arteriālais asinsspiediens IPC laikā.....	25
3.3 IPC ietekme uz aerobo un anaerobo sliekšni	26
3.4 IPC ietekme uz maksimāli sasniegtās slodzes intensitātes parametriem.....	27
3.5 IPC ietekme uz arteriālā asinsspiediena dinamiku slodzes un atjaunošanās laikā	30
4. Diskusija.....	32
4.1 Asinsspiediens un sāpju percepcija IPC laikā.....	32
4.2 IPC ietekme uz ventilatorajiem sliekšņiem.....	33
4.3 IPC ietekme uz maksimālo aerobo kapacitāti.....	33
4.4 IPC ietekme uz maksimāli sasniegto slodzes intensitāti.....	34
4.5 IPC ietekme uz kardiovaskulāro sistēmu slodzes laikā	35
4.6 Iespējamie pētījuma uzlabojumi	37
Secinājumi.....	38
Pateicības.....	39
Literatūras saraksts	40

KOPSAVILKUMS

Lokāla intermitēta asinsplūsmas ierobežošana, plašāk pazīstama kā išēmiskā prekondicionēšana (IPC), spēj pasargāt audus no išēmijas-reperfūzijas bojājumiem. Pēdējos sešos gados pastāv uzskats, ka tā spēj uzlabot arī cilvēka darbaspējas fiziskas slodzes laikā, bet līdz šim pētījumos iegūtie rezultāti ir pretrunīgi. Tāpēc šī darba mērķis ir noskaidrot, kā IPC ietekmē cilvēku aerobās darbaspējas inkrementālas veloergometriskas slodzes laikā.

Pētījumā piedalījās 10 personas, kas veica divus inkrementālas veloergometriskas slodzes testus. Testu sāka ar 50 W lielu jaudu, un ik pēc 3 min jaudu palielināja par 30 W līdz brīdim, kad persona vairs nebija spējīga veikt slodzi. Pirms viena no testiem tika veikta kāju IPC. IPC sastāvēja no trīs cikliem 5 min išēmijas un 5 min reperfūzijas. Išēmijas radīšanai izmantoja manšetes, kurās paaugstināja spiedienu līdz 200 mmHg.

Tika secināts, ka kāju IPC pirms inkrementālas veloergometriskas slodzes akūti uzlabo aeroobo spēju kapacitāti un palielina slodzes izturību, bet tā būtiski neietekmē fiziskās darbaspējas submaksimālas slodzes laikā.

Atslēgvārdi: išēmiskā prekondicionēšana, išēmija, reperfūzija, aerobā kapacitāte, ventilatorais sliexsnis

SUMMARY

Local intermittent blood flow restriction, commonly known as ischemic preconditioning (IPC), is protective against ischemia-reperfusion injury. It has been recently proposed that IPC could also improve exercise performance, but still the results from different research about the effect of IPC remain controversial. The aim of this study was to examine the effect of IPC on cycling performance during incremental exercise tests.

10 healthy individuals took part in this study. All participants did two incremental cycling tests. The incremental cycling test started at a power output of 50 W. After every third minute power output increased by 30 W until exhaustion. One of the tests was preceded by IPC. Ischemia was induced by inflation of a cuff to 200 mmHg. IPC consisted of 3 cycles of 5 min ischemia followed by 5 min of reperfusion.

It was found that IPC before the incremental cycling test improves aerobic capacity and endurance, but does not affect performance during submaximal intensity exercise.

Key words: ischemic preconditioning, ischemia, reperfusion, aerobic capacity, ventilatory threshold

DARBĀ IZMANTOTIE SAĪSINĀJUMI

IPC – išēmiskā prekondicionēšana

Psis – arteriālais sistoliskais asinsspiediens

Pdia – arteriālais diastoliskais asinsspiediens

VO₂ – skābekļa patēriņš

VCO₂ – izelpotās ogļskābās gāzes daudzums

VO₂/kg – relatīvais skābekļa patēriņš

VO₂max – maksimālais skābekļa patēriņš

VO₂peak – augstākais sasniegtais skābekļa patēriņš

SMT – sirds minūtes tilpums

AnS – anaerobais sliekšnis

AeS – aerobais sliekšnis

K_{ATP} kanāli – ATP jutīgie K⁺ jonu kanāli

SpO₂ – skābekļa piesātinājums asinīs

pO₂ – skābekļa parciālais spiediens asinīs

pCO₂ – ogļskābās gāzes parciālais spiediens asinīs

ĶMI – ķermeņa masas indekss

NRSS – numeriskā sāpju intensitātes (reitinga) skala

ROS – brīvie skābekļa radikāļi

mPTP - mitohondrija caurlaidības pārejas poras

IEVADS

Intermitēta asinsplūsmas ierobežošana jeb išēmiskā prekondicionēšana (IPC) spēj pasargāt dažādus audus pret išēmijas-reperfūzijas radītiem bojājumiem (Lim & Hausenloy 2012). Tā kā fizisku slodzi savā ziņā var uzskatīt par išēmijai līdzīgu stresu, tad tiek uzskatīts, ka IPC akūti spēj uzlabot fiziskās darbaspējas sekojošas slodzes laikā (de Groot et al. 2010; Jean-St-Michel et al. 2011; Crisafulli et al. 2011; Bailey et al. 2012a; Kjeld et al. 2014; Barbosa et al. 2015; Cruz et al. 2015; Kido et al. 2015). Tomēr viedoklis par šīs manipulācijas efektivitāti nav tik viennozīmīgs, un ir vairāki pētījumi, kas neapstiprina IPC akūtu pozitīvu ietekmi uz fizisku slodzi (Foster et al. 2011; McDonald et al. 2014; Hittinger et al. 2015; Tocco et al. 2015).

Augstas klases atlētus no zaudējuma vai uzvaras bieži vien šķir tikai dažas sekundes, tāpēc arvien biežāk tiek meklētas dažādas ergogēniskas vielas un manipulācijas, kas spētu uzlabot atlētu fiziskās darbaspējas. Daudzi jau no pašlaik zināmajiem veidiem ir nedroši un pat kaitīgi veselībai, tāpēc būtu nozīmīgi izveidot tādu metodi, kas spēj uzlabot atlēta sniegumu, neradot riskus veselībai (Tokish et al. 2004).

Ir zināms, ka fiziska slodze spēj samazināt mirstības risku dažāda veida kardiovaskulāro slimību slimniekiem, un pozitīvie veselību veicinošie ieguvumi ir atkarīgi no veicamās fiziskās slodzes apjoma un intensitātes (Myers 2003). Metode, kas spētu palielināt toleranci pret fizisku slodzi, cilvēkiem ar veselības problēmām ļautu iegūt pastiprinātu pozitīvu efektu no fiziskas slodzes.

IPC ir liels potenciāls kļūt par efektīvu, viegli izmantojamu un lētu manipulāciju, kas spētu palielināt gan atlētu fiziskās darbaspējas sacensību laikā, gan uzlabotu toleranci pret fizisku slodzi cilvēkiem ar veselības problēmām.

Darba mērķis: noskaidrot kāju išēmiskas prekondicionēšanas (IPC) akūtu ietekmi uz aerobo spēju rādītājiem inkrementālas veloergometriskas slodzes laikā.

Darbā izvirzītā hipotēze: kāju išēmiskā prekondicionēšana (IPC) pirms veloergometriskas slodzes uzlabo maksimālo aerobo kapacitāti, bet ne aerobās darbaspējas submaksimālas intensitātes slodzes laikā.

Darba uzdevumi:

1. Ar numeriskās sāpju intensitātes skalas palīdzību noteikt cilvēku tolerances spējas pret IPC radīto diskomfortu.
2. Noteikt sistēmiskā arteriālā asinsspiediena izmaiņas IPC reperfūzijas fāžu laikā.

3. Reģistrēt kardiorespiratoro funkciju parametrus miera stāvoklī, inkrementālas veloergometriskas slodzes laikā un atjaunošanās periodā ar iepriekšēju kāju asinsplūsmas ierobežošanu (IPC) un kontroles slodzes testā.
4. Novērtēt fizisko spēju funkcionālo rādītāju - aerobā un anaerobā sliekšņa izmaiņas IPC ietekmē.
5. Novērtēt IPC akūtu ietekmi uz cilvēka maksimālajām aerobajām darbaspējām.
6. Novērtēt arteriālā asinsspiediena paaugstināšanās dinamiku inkrementālas veloregometriskas slodzes laikā un atjaunošanās periodā ar un bez iepriekšējas IPC.

1. LITERATŪRAS APSKATS

1.1 Išēmiskā prekondicionēšana

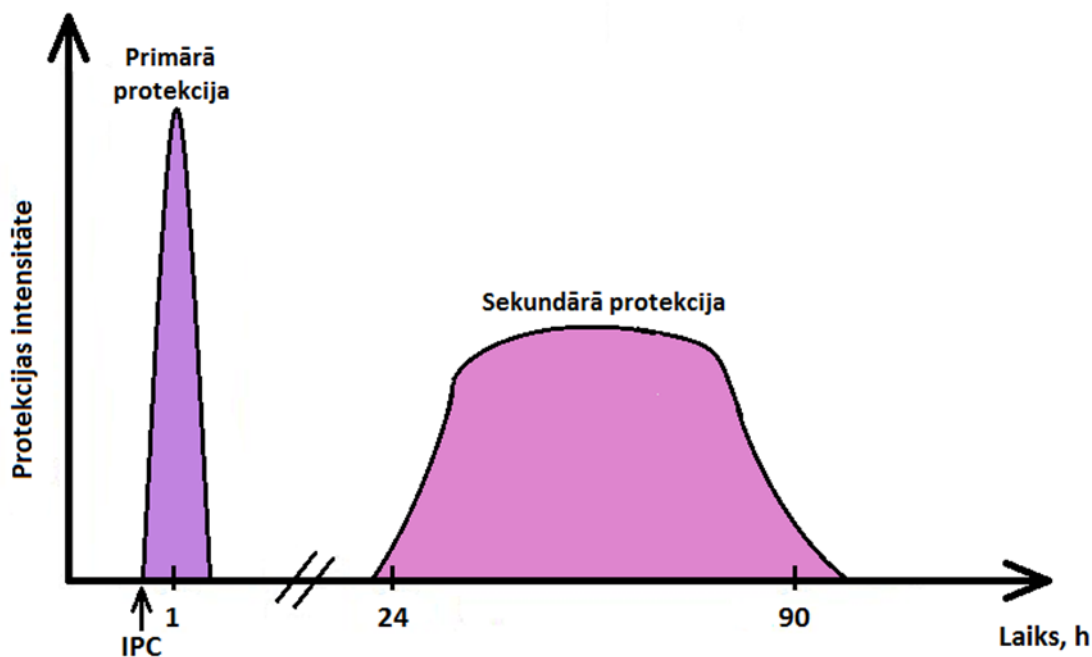
Išēmiskā prekondicionēšana (IPC) ir manipulācijas, kuru laikā intermitēti tiek pārtraukta asins piegāde kādiem no audiem. Pastāv uzskats, ka ar šīs manipulācijas palīdzību ir iespējams audus sagatavot nākamai garākai išēmijai un pasargāt tos no bojājumiem, kas var rasties išēmijas-reperfūzijas rezultātā. IPC pamatā ir koncepts, ka audi, kas iepriekš ir pakļauti subletāliem īsākiem išēmijas periodiem, kļūst rezistentāki pret ilgstošāku išēmiju un tās negatīvajiem efektiem (Hausenloy & Yellon 2016; Seeger 2016).

Varētu uzskatīt, ka ideja par IPC radās no pētījuma, kurā konstatēja, ka četri īsāki išēmijas periodi neradīja kumulatīvu negatīvu efektu. Savstarpēji salīdzinot nepārtrauktu (40 min) un intermitētu (4 x (10 min oklūzija + 20 min reperfūzija)) sirds išēmiju, novēroja, ka intermitēta išēmija nerada tik lielu ATP iztukšošanos kā nepārtraukta. Vislielākā ATP iztukšošanās intermitētas išēmijas laikā rodas pirmajās 10 min oklūzijas, bet nākamajos oklūzijas periodos lielāka ATP iztukšošanās nav vērojama. Tā pat arī samazinājās laktāta akumulācija katrā nākamajā oklūzijas periodā (Reimer et al. 1986).

Murry et al. 1986. gadā bija pirmais, kas pētījumā ar suņiem novēroja, ka četras 5 min ilgas oklūzijas kreisās koronārās artērijas priekšējā lejupejošajā zarā, kas savstarpēji tiek atdalītas ar 5 min reperfūzijas periodu, par 75% samazina infarkta lielumu, kas rodas pēc sekojošas 40 min garas išēmijas (Murry et al. 1986). Vēlāk vairākos pētījumos atkārtoti tika pierādīts, ka IPC var samazināt išēmijas-reperfūzijas radītos bojājumus miokardā, kā arī IPC var pozitīvi ietekmēt ne tikai sirdi, bet arī citus orgānus kā, piemēram, nieres (Zarbock et al. 2015), plaušas (Lin et al. 2010), smadzenes (Jensen et al. 2011) un muskuļus (Addison et al. 2003).

IPC protektīvo efektu var novērot divās fāzēs (1. attēls). Uzreiz pēc IPC ir vērojams primārais IPC efekts, kas ilgst 2 – 3h stundas. Pēc tam seko periods, kad IPC efekts nav vērojams, bet aptuveni pēc 24h sākas sekundārā efekta fāze, kas var ilgt līdz pat 72h (Heusch 2015; Hausenloy & Yellon 2016). Lai arī sekundārā efekta fāze ir ilgstošāka, tomēr tās protekcijas efekts nav tik spēcīgs, kā agrīnā efekta fāzē (Heusch 2015).

Kuzuya et al bija vieni no pirmajiem, kas novēroja divus protekcijas periodus. Veicot suņa miokarda IPC uzreiz vai 24 h pirms 90 min išēmijas, tika konstatēts būtisks infarkta samazinājumu, bet, veicot IPC 3 vai 12 h pirms garākas išēmijas, protekcijas efekts vairs nebija vērojams (Kuzuya et al. 1993).



1. attēls. Išēmiskās prekondicionēšanas protekcijas periodi.

Figure 1. Protection phases of ischemic preconditioning.

1.2 Darbības mehānismi

Veicot IPC, išēmijas laikā var novērot skābekļa saturācijas (SpO_2), skābekļa parciālā spiediena (pO_2) un pH samazināšanos, kā arī ogļskābās gāzes parciālā spiediena (pCO_2) un laktāta palielināšanos ekstremitāšu asinīs, kurām veic IPC. Pēc 5 min reperfūzijas visas šīs vērtības atgriežas miera stāvoklī. Iespējams, šo parametru izmaiņas išēmijas stāvoklī, vai fluktuācija kopumā visā IPC laikā, darbojas kā stimuls IPC efekta signāla inducēšanai (Sharma et al. 2014).

Par IPC galvenajiem signāla inducētājiem, kas tiek producēti IPC rezultātā, uzskata adenozinu, bradikinīnu, opioīdus un endokanabinoīdus. Tālāk tie saistās pie specifiskiem šūnas membrānas receptoriem, kā rezultātā tiek aktivēti dažādi intracelulāri signālceļi (Riksen et al. 2004; Yellon & Downey 2003; Heusch 2015; Sharma et al. 2015). Kā galvenie signālceļi tiek minēti *Reperfusion Injury Salvage Kinase* (RISK) un *Survivor Activating Factor Enhancement* (SAFE) signālceļi, kā arī īpaši tiek uzsvērti fosfolipāzes C (PLC), proteīnkināzes C (PKC), p38 mitogēn-aktivētā proteīnkināzes (p38 MAPK), fosfatidilinozitola-3-kināzes (PI3K) un proteīnkināzes G (PKG) nozīmība (Heusch 2015; Sharma et al. 2015).

Efektori šiem signāliem ir vairāki, kā, piemēram, endoplazmatiskais tīkls, šūnas membrāna un citoskelets (Heusch 2015), bet par galveno efektoru IPC protekcijas radīšanā

uzskata mitohondrijus, uz kuriem arī lielākā daļa iepriekšminēto signālceļu iedarbojas. Mitohondrijos notiek K_{ATP} kanālu atvēršana, kas, savukārt, novērš mitohondrija caurlaidības pārejas poras (mPTP) atvēršanos un veicina brīvo skābekļa radikāļu (ROS) produkciju (Heusch 2015; Sharma et al. 2015). Lai arī lielā daudzumā ROS tiek saistīti ar šūnu bojājumiem, tomēr mazākā daudzumā tie darbojas kā signālvielas (Cui et al. 2012), un sekmē IPC protekcijas izveidi (Heusch 2015; Sharma et al. 2015).

Sekundārās fāzēs protekcijas sākotnējie signāla inducētāji ir tādi paši, vienīgi papildus vēl tiek aktivēti dažādi transkripcijas faktori, kas inducē gēnu transkripciju un palielina dažādu proteīnu ekspresiju. Galvenie proteīni, kas sekmē sekundārās protekcijas izveidi, ir inducējamā NO sintāze (iNOS), ciklooksigenāzes-2 (COX 2), superoksīda dismutāze, aldozes reduktāze un hēma oksigenāze (Heusch 2015).

Lai arī ir zināmi vairāki signālceļi un signālmolekulas, kas saistītas ar IPC protektīvā efekta radīšanai, tomēr vēl joprojām mehānisms kopumā ir neskaidrs, kā arī ir grūti novilkt konkrētas robežas starp efekta mediātoriem un efektoriem, jo, piemēram, tiek uzskatīts, ka K_{ATP} kanāli un ROS reizē var būt gan mediātori, gan efektori (Rourke 2000; Heusch 2015).

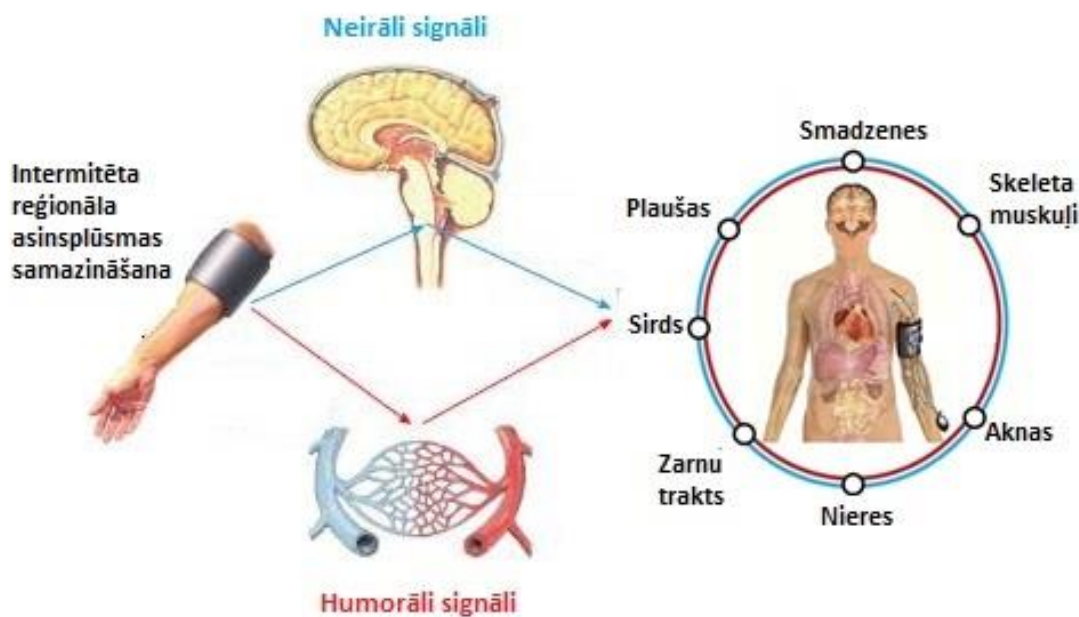
1.3 Attālināta išēmiskā prekondicionēšana

IPC efekts ir ne tikai lokāls, bet arī sistēmisks. Pozitīvo efektu no IPC var novērot arī tad, ja IPC tiek veikta attālinātiem audiem, kas nozīmē, ka audi, kuriem tieši neveic IPC, tie pat kļūst rezistentāki pret sekojošu garāku išēmiju (Hausenloy & Yellon 2016).

Pirmoreiz attālinātu IPC aprakstīja Przyklenk et al. 1993. gadā, kad pētījumā konstatēja, ka IPC vienā miokarda vaskulārajā gultnē (koronārās artērijas apliecošajā zarā) spēj pasargāt audus arī citā miokarda vaskulārajā gultnē (kreisās koronārās artērijas priekšējā lejupejošā zarā), kura tiek pakļauta ilgstošai išēmijai (Przyklenk et al. 1993).

Kharbanda et al. konstatēja, ka IPC inducēšana cūku aizmugurējās ekstremitātēs, samazina sekojoša miokarda infarkta lielumu, kā arī pētījuma daļā ar cilvēkiem, attālināta IPC, kas tiek veikta kontralaterālā rokā, samazina išēmijas-reperfūzijas rezultātā inducētu endotēlija disfunkciju pretējā rokā (Kharbanda et al. 2002).

Kopumā attālinātas IPC efekta radīšanā nozīme ir trīs soļiem. Audiem, kuriem veic IPC, jāvar atbildēt uz manipulāciju ar endogēnu faktoru produkciju, kas ir spējīgi inducēt protekciju. Pēc tam ir jābūt kādiem transmisijas mehānismiem, kas signālu pārvadīs uz mērķaudiem. Visbeidzot, mērķaudiem ir jābūt spējīgiem uztvert signālu un aktivizēt protekciju (Lim & Hausenloy 2012).



2. attēls Attālinātas un lokālas IPC darbības mehānismi (modificēts Bell et al. 2014; Aimo et al. 2015).

Figure 2. Mechanisms involved in the local and remote effects of IPC.

Lai arī precīzi signāla transmisijas veidi nav zināmi, tomēr uzskata, ka attālinātas IPC signāla pārvadīšanā nozīme ir gan neirāliem, gan humorāliem faktoriem (Sharma et al. 2015).

Viens no pētījumiem, kurā apstiprināja humorālu signālu esamību bija Dickson et al. pētījums. Eksperimentā konstatēja, ka ir vērojama miokarda infarkta samazināšanās trušiem, kuriem veica asiņu transfūziju no citiem trušiem, kam veica IPC (Dickson et al. 1999). Šie humorālie signāli darbojas pat starpsugu robežās, jo, piemēram, pirms ilgstošas išēmijas perfuzējot peļu miokardus ar cilvēka asiņu dializātu, kas ir iegūts pēc IPC manipulācijas, ir vērojams būtisks peļu infarkta samazinājums (Jean-St-Michel et al. 2011; McDonald et al. 2014). Ir zināms, ka ļoti nozīmīga attālinātas IPC protekcijas radīšanā ir adenozīna, bradikinīna-2, opioīdu, endokanabinoīdu un prostaglandīnu receptoru aktivācija. Tomēr nav zināms, vai tieši šie ir humorālie faktori, kas IPC rezultātā tiek producēti attālinātajos audos un ar asinsriti transportēti līdz mērķaudiem. Lai arī precīzi humorālie faktori nav zināmi, tomēr pašreiz pastāv viedoklis, ka visticamāk tie ir hidrofobi un ar molekulāro masu no 3,5 līdz 8 kDa (Lim & Hausenloy 2012).

Neirālu signālu nepieciešamība IPC protekcijas radīšanai ir apstiprināta vairākos pētījumos, kuros IPC radīta miokarda protekcija tiek inhibēta ganglioblokatoru, piemēram, trimetafāna un heksametonija klātbūtnē (Gho et al. 1996; Loukogeorgakis et al. 2005). Tā pat, veicot aferento nervu denervāciju, attālinātās IPC radītā protekcija pret ilgāku išēmiju tiek

inhibēta (Lim et al. 2010; Donato et al. 2013). Pašlaik uzskata, ka neirālā signāla pārvadīšanā liela nozīme ir adenozinam, bradikinīnam un kalcitonīna gēna saistītajam peptīdam (CGRP), kas lokāli prekondicionētajos audos aktivē aferentos nervgaļus. Tālāk secīgi tiek stimulētas eferentās nervu šķiedras, kas nogādā signālu līdz mērķaudiem (Lim & Hausenloy 2012).

1.4 Išēmiskās prekondicionēšanas ietekme uz cilvēka darbaspējām fiziskas slodzes laikā

Slodzes laikā strādājošajos muskuļos ir vērojams izteikts intracelulārā pO_2 samazinājums (Richardson et al. 2001; Richardson et al. 2006), un, pieaugot slodzes intensitātei, notiek arvien lielāka metabolītu akumulācija, kā rezultātā fizisku slodzi daļēji var asociēt ar išēmisku stresu (Nobrega et al. 2014). IPC spēj samazināt negatīvo išēmijas ietekmi uz sirdi (Hausenloy et al. 2007), skeleta muskuļiem (Addison et al. 2003; Andreas et al. 2011) un endotēlija funkcijām (Kharbanda et al. 2002; Loukogeorgakis et al. 2005; Loukogeorgakis et al. 2007). Tas liek domāt, ka IPC varētu ietekmēt sirds, skeleta muskuļu un asinsvadu funkcijas arī fiziskas slodzes laikā, tā sekmējot cilvēku fiziskās darbaspējas.

Pēdējā laikā augstas intensitātes slodzi sāk pielīdzināt IPC stimulam, jo tai, tā pat kā IPC, piemīt protektīvs efekts pret išēmijas-reperfūzijas bojājumiem (Marongiu & Crisafulli 2014; Seeger et al. 2015). Cilvēkiem ar koronāro artēriju slimību, veicot divus secīgus fiziskas slodzes stresa testus, kuri savstarpēji ir atdalīt ar 10 – 60 min ilgu atpūtas pauzi, ir vērojams būtisks fizisko darbaspēju uzlabojums otrajā stresa testā (Lalonde et al. 2015). Līdzīgo efektu un, iespējams, darbības mehānismu dēļ, tas liek domāt, ka IPC daļēji varētu darboties, kā efektīva iesildīšanās metode, lai uzlabotu fiziskās darbaspējas sekojošā slodzē.

De Groot et al. 2010. gadā bija pirmie, kas novēroja, ka cilvēka kāju IPC, kas sastāv no trīs cikliem 5 min. išēmijas un 5 min. reperfūzijas, pirms veloergometriskā inkrementāla slodzes testa spēj palielināt maksimāli sasniegto slodzes intensitāti par ~1,6% un maksimālo skābekļa patēriņu (VO_2max) ~ par 3% (de Groot et al. 2010). Vēlāk sekoja vairāki pētījumi, kuros tika pārbaudīta IPC ietekme uz dažāda tipa fizisku slodzi. Pašlaik pastāv uzskats, ka IPC galvenokārt spēj uzlabot cilvēka darbaspējas aeroba un anaerobi lakātiska tipa slodzēs (Crisafulli et al. 2015; Incognito et al. 2016).

Vairākos pētījumos ir redzams, ka IPC uzlabo personu sniegumu, veicot kādu konkrēta garuma distanci. Ir konstatēts, ka IPC var uzlabot 100 m peldēšanas laiku par ~ 1,1% (Jean-St-Michel et al. 2011), 5 km skriešanas laiku par ~ 2,3% (Bailey et al. 2012a) un 1000 m airēšanu par ~1%, kā arī palielināt nopeldēto zemūdens distanci konkrētā laika posmā par ~

8% (Kjeld et al. 2014), bet tai pašā laikā ir pētījumi, kuros šāds pozitīvs efekts nav vērojams, vai tas ir neviennozīmīgs (Marocolo et al. 2015; Tocco et al. 2015).

IPC tiek saistīta arī ar vēlāku noguruma iestāšanos un palielinātu slodzes izturību. Veicot 100% no VO₂max intensīvu slodzi, IPC spēj palielināt laiku līdz atteicei par ~ 8% (Cruz et al. 2015), kā arī līdzīgi uzlabojumi ir vērojami, ja slodzes intensitāte ir nedaudz zemāka (Kido et al. 2015). Barbosa et al. konstatēja, ka kāju IPC kavē noguruma iestāšanos un palielina laiku līdz atteicei, veicot dinamisku slodzi ar rokas dinamometru. Tā tieši norādot, ka IPC spēj ietekmēt arī attālinātas strādājošo muskuļu grupas (Barbosa et al. 2015).

Spēju ilgāk veikt slodzi pēc IPC konstatē arī, veicot inkrementālas slodzes testus, kā rezultātā personas šajā testa laikā ir spējīgas attīstīt augstāku maksimālo slodzes intensitāti (de Groot et al. 2010; Crisafulli et al. 2011). Tomēr ir arī pretēji pētījumi, kuros šādu IPC efektu nevar novērot (Bailey et al. 2012a; Hittinger et al. 2015).

Paralēli tiešiem fizisko darbaspēju uzlabojumiem ir konstatēts, ka IPC spēj palielināt VO₂max/peak (de Groot et al. 2010; Cruz et al. 2015), bet tomēr arī šis efekts nav konstatējams visos pētījumos (Bailey et al. 2012b; Hittinger et al. 2015). Kā arī neviennozīmīgs ir viedoklis par IPC ietekmi uz laktāta akumulāciju slodzes laikā. Bailey et al. IPC ietekmē konstatēja samazinātu laktāta akumulāciju submaksimālas intensitātes skriešanas laikā, turpretī Kido et al. nenovēroja IPC ietekmi uz laktāta akumulāciju, veicot submaksimālas intensitātes veloergometrisku slodzi (Kido et al. 2015).

Par spīti pretrunīgajiem rezultātiem, tiek uzskatīts, ka IPC par ~ 3% var uzlabot cilvēku darbaspējas fiziskas slodzes laikā. Lai arī uzlabojums ir neliels, tomēr starp atlētiem šādas izmaiņas ir ļoti nozīmīgas. Kā arī vēl joprojām IPC uzskata par potenciālu manipulāciju, kas spētu uzlabot fiziskās darbaspējas cilvēkiem ar samazinātu toleranci pret fizisku slodzi (Incognito et al. 2016).

1.5 Potenciālie išēmiskās prekondicionēšanas ietekmes mehānismi uz fizisku slodzi

Pašlaik vēl nav konkrēti zināmi precīzi IPC ietekmes mehānismi, kā arī vēl joprojām tiek mēģināts saprast, vai IPC radīto efektu uz fizisku slodzi nodrošina galvenokārt lokāli mehānismi perifērijā, vai arī IPC centrāli uzlabo hemodinamiku un respiratoro atbildi. Paralēli tam tomēr tiek spekulēts par vairākiem iespējamiem mehānismiem, kas varētu būt par pamatu IPC pozitīvai ietekmei uz fizisku slodzi (Crisafulli et al. 2015; Incognito et al. 2016).

Ir pētījumi, kuros IPC pirms augstas intensitātes slodzes palielina gan laiku līdz atteicei, gan VO₂peak. Palielinātais VO₂peak liecina, ka IPC ir spējusi intensificēt enerģijas iegūvi

aerobā metabolisma ceļā, kā rezultātā mazāk enerģijas ir nepieciešams iegūt anaerobi, un līdz ar to persona ir spējīga ilgāk veikt slodzi (de Groot et al. 2010; Cruz et al. 2015).

Reizē ar IPC ietekmē uzlabotu VO_2 peak, veicot 100% no VO_2 max intensīvu veloergometrisku slodzi, ir konstatēta arī palielināta *m. vastus lateralis* elektriskā aktivitāte, kas norāda, ka augstāks VO_2 peak varētu rasties papildus motoro vienību rekrutācijas dēļ (Cruz et al. 2015).

IPC tiek saistīta arī ar lēnāku noguruma attīstību (Barbosa et al. 2015; Cruz et al. 2015; Kido et al. 2015). Balstoties uz to, ka IPC katrā nākamajā išēmijas fāzē ir vērojams personu uztvertā diskomforta un sāpju samazinājums, kas varētu būt saistīt ar aferento nervu šķiedru jutības samazināšanos (Sharma et al. 2014), tiek spekulēts, ka arī sekojošās slodzes laikā IPC varētu samazināt sāpju un noguruma uztveri, kā rezultātā persona ir spējīga ilgāk veikt slodzi un attīstīt lielāku maksimālo slodzes intensitāti (Sharma et al. 2015).

Iespējams, IPC spēj uzlabot arī skābekļa ekstrakcijas spējas maksimālas slodzes laikā, jo Barbosa et al. konstatēja IPC ietekmē slodzes beigās lielāku deoksigenētā hemoglobīna un mioglobīna daudzumu, ko varētu skaidrot ar palielinātu mitohondriju funkcionālo kapacitāti (Barbosa et al. 2015). Tai pašā laikā Kido et al. savā pētījumā nenovēroja IPC ietekmē paaugstinātas ekstrakcijas spējas, turpretī, uzsākot mērenas intensitātes slodzi, tika konstatēta paātrināta muskuļu oksigenācijas dinamika, respektīvi, hemoglobīna un mioglobīna deoksigenācija notika straujāk. Šīs straujākās skābekļa ekstrakcijas spējas tika skaidrotas ar IPC pozitīvu ietekmi uz mitohondriju enzīmu aktivitāti (Kido et al. 2015). Lai arī šie abi pētījumi sniedz pretrunīgus rezultātus, tomēr kopumā tie parāda, ka viens no IPC efektoriem, caur kuru tiek uzlabotas cilvēku darbaspējas fiziskas slodzes laikā, noteikti ir mitohondriji.

IPC spēj samazināt akūtu endotēlija disfunkciju, ko rada ilgāks brahiālās artērijas išemizācijas periods (Loukogeorgakis et al. 2005; Loukogeorgakis et al. 2007). Uzreiz pēc augstas intensitātes slodzes, tā pat kā pēc ilgstošāka išēmijas perioda, ir vērojama samazināta plūsmas izraisītā dilatācija, kas norāda uz akūtu endotēlija funkciju samazinājumu (Dawson et al. 2008; Bailey et al. 2012a; Birk et al. 2013). Arī šādā gadījumā IPC pirms slodzes inhibē stresa radītu akūtu endotēlija funkciju samazināšanos (Bailey et al. 2012a). Tā kā IPC spēj saglabāt endotēlija funkcijas, tad tiek uzskatīts, ka viens no veidiem, kā tiek uzlabotas fiziskās darbaspējas, ir palielināt vazodilatāciju strādājošajos muskuļos slodzes laikā (Horiuchi et al. 2015). Vazodilatācija sekmē efektīvāku asinsplūsmas pārdali no mazāk aktīviem audiem uz strādājošajiem muskuļiem, kā rezultātā, palielinot barības vielu un skābekļa pieejamību, tiek apmierinātas muskuļu pieaugošās metabolītiskās vajadzības (Sarelius & Pohl 2010).

Horiuchi et al. 2015. gadā konstatēja, ka IPC pirms slodzes ar rokas dinamometru palielina funkcionālo simpatolīzi slodzes laikā, kā arī šis efekts ir atkarīgs no slodzes

intensitātes. Spiežot rokas dinamometru 40 reizes/min ar 10 % no maksimālās voluntārās kontrakcijas (MVC) spēka, nebija vērojams nekāds IPC efekts uz vazokonstrikcijas atbildes modulēšanu, bet, veicot tādu paša tipa slodzi ar 25 % MVC, tika konstatēts, ka IPC salīdzinājumā ar kontroli būtiski veicina vazodilatāciju (Horiuchi et al. 2015).

Asinsvadu dilatācijā liela nozīme ir K_{ATP} kanāliem (Keller et al. 2004), adenozinam un slāpekļa oksīdam (NO) (Sarelius & Pohl 2010). Tā kā šie ir vieni no faktoriem, kas tiek aktivēti IPC rezultātā, tad IPC veicinātā vazodilatācija strādājošajos muskuļos slodzes laikā, varētu būt viens no nozīmīgākajiem mehānismiem fizisko darba spēju uzlabošanai.

IPC pirms slodzes samazina laktāta akumulāciju, skrienot submaksimālā intensitātē (T G Bailey, Jones, et al. 2012). Pētījumos ar dzīvniekiem, IPC pirms garākas išēmijas tiek saistīta ar samazinātu laktāta produkciju išemizētajos skeleta muskuļos (Addison et al. 2003; Pang et al. 1994). Lai arī šāds fakts liek domāt, ka samazinātā laktāta akumulācija skrienot varētu būt tieši samazinātas laktāta produkcijas dēļ, tomēr Bailey et al. pētījums šādu apliecinājumu nesniedz (Bailey et al. 2012b). Tā kā Bailey et al. arī konstatēja, ka IPC spēj pasargāt endotēliju no fiziskas slodzes stresa izraisītas endotēlija funkciju samazināšanās (Bailey et al. 2012a), tad tas ļauj spekulēt pretēji, ka samazinātā laktāta akumulācija galvenokārt varētu būt saistīta ar uzlabotu asinsplūsmas regulāciju, kas ļauj efektīvāk transportēt laktātu uz audiem, kur to utilizē.

1.6 Dažādu personu individuālā jutība pret IPC

Lai arī daudzos pētījumos ir pierādīts, ka IPC rada protekciju pret išēmisku stresu, tomēr klīniskie pētījumi par IPC efektivitāti nav tik viennozīmīgi (Cheung et al. 2006; Ali et al. 2007; Hausenloy et al. 2015). Pretrunīgie rezultāti liek domāt, ka pastāv IPC jutīgas personas, un personas, kurām IPC nerada pozitīvu efektu, vai arī efekta radīšanai ir nepieciešams modificēt IPC protokolu (Hausenloy & Yellon 2016; Koch et al. 2014). Nepārliecinošos IPC rezultātus klīniskajos pētījumos var skaidrot arī ar to, ka bieži IPC tiek pārbaudīts veseliem un jauniem pētījuma subjektiem, bet klīniskos apstākļos šo manipulāciju izmanto vecākiem cilvēkiem ar kādām veselības problēmām.

Lai arī pētījuma rezultāti ir pretrunīgi, pastāv uzskats, ka vecums ir viens no faktoriem, kas ietekmē IPC atbildes reakcijas efektivitāti. Pieaugot vecumam, IPC pozitīvais efekts samazinās, vai arī šī efekta sasniegšanai ir nepieciešams intensīvāks IPC stimuluss. Respektīvi, vecākiem cilvēkiem, iespējams, būtu jāveic cits IPC protokols, kurā ir palielināts išēmijas-reperfūzijas setu skaits, vai arī išēmijas periodi ir ilgstošāki (Ferdinandy et al. 2007).

Van den Munckhof et al. 2013. gadā veica pirmo pētījumu, kurā pārbaudīja IPC protektīvā efekta atkarību no vecuma veseliem cilvēkiem. Pētījumā konstatēja, ka IPC protektīvais efekts pret ilgstošākas išēmijas-reperfūzijas izraisītu endotēlija disfunkciju rokā, kas tika novērots jauniem (20 – 25 gadi) vīriešiem, nav vērojams vecāku (68 – 77 gadi) vīriešu grupā (van den Munckhof et al. 2013).

Sirds stenokardija pirms infarkta tiek pielīdzināta IPC klīniskam ekvivalentam, un tai piemīt protektīvs efekts pret miokarda infarkta komplikācijām. Personām līdz 65 gadiem sirds stenokardijas pirms infarkta ir ar mazāk nāves un sirds mazspējas gadījumiem, bet cilvēkiem virs 65 gadiem šādu protekcijas efektu nevar novērot, kas netieši norāda, ka vecums varētu būt viens no faktoriem, kas ietekmē atbildes reakciju uz IPC (Abete et al. 1997).

Paralēli tam uzskata, ka arī dažādas slimības, kā, piemēram, diabēts (Engbersen et al. 2012), sirds mazspēja (McDonald et al. 2014) un ateroskleroze modulē atbildes reakciju uz IPC (Ferdinandy et al. 2007).

Tā, piemēram, McDonald et al. pētījumā konstatēja, ka cilvēkiem ar sirds mazspēju roku IPC neuzlabo ne VO_2 peak, ne maksimāli sasniegto slodzes intensitāti. Tā pat arī nav vērojams peļu miokarda infarkta samazinājums, ja miokardi tiek perfuzēti ar pacientu asiņu dializātu pēc roku IPC salīdzinājumā ar dializātu, kas iegūts pirms IPC. Pētījumā tika izvirzīta hipotēze, ka pacienti ar sirds mazspēju jau bazālā stāvoklī ir relatīvi prekondicionēti. Šī hipotēze apstiprinājās konstatējot, ka infarkta izmērs ir aptuveni par 45% mazāks peļu miokardos, kas iepriekš tika perfuzēti ar dializātu no pacientiem ar sirds mazspēju salīdzinājumā ar dializātu no veseliem cilvēkiem. Savukārt, kad veseliem cilvēkiem veica roku IPC, bija vērojams peļu miokarda infarkta samazinājums. Šādā gadījumā infarkta izmērs bija pielīdzināms tam, kādu novēroja, perfuzējot miokardus ar sirds mazspējas pacientu asiņu dializātu (McDonald et al. 2014).

To, ka eksistē IPC jutīgas personas un tādas, kas efektīvi neveido pozitīvu atbildes reakciju uz IPC, apstiprina lielā rezultātu variabilitāte arī starp jauniem un veseliem cilvēkiem. Incognito et al, meta-analīzē no pieejamajiem individuālajiem datiem, konstatēja, ka IPC spēj uzlabot fiziskās darbaspējas ~ 70 – 74% personu, veicot aerobu un anaerobi laktātiska tipa slodzi (Incognito et al. 2016).

Pašlaik, lai pārliecinoši determinētu IPC jutīgas personas, viena no prioritātēm ir atrast IPC jutīgu personu raksturojošos biomarķierus. Tas atļautu ne tikai savstarpēji izšķirt, kuri cilvēki spēj efektīvi atbildēt uz šo manipulāciju, bet sekmētu arī IPC protokola pilnveidi, tā lai personas, kas ir mazāk jutīgas pret IPC, varētu iegūt pozitīvu efektu no tās (Koch et al. 2014).

To, ka manipulācijas protokola pilnveide, iespējams, spētu IPC protekcijas efektu izsaukt arī grupās, kas pašlaik tiek uzskatītas kā maz jutīgas pret IPC, liecina fakts, ka, arī

šajās grupās pastāv intravariabilitāte starp IPC radīto efektu. Tā, piemēram, McDonald et al. spekulē, ka arī starp sirds mazspējas slimniekiem pastāv IPC jutīgas personas, jo ir cilvēki, kuriem IPC pirms slodzes uzlabo maksimālo aerobo kapacitāti. Peļu miokardus perfuzējot ar šo cilvēku asiņu dializātu, kas iegūts pirms IPC, ir vērojams mazāks protekcijas efekts pret infarktu. Šādi rezultāti, norāda, ka viņu bazālais prekondicionēšanas līmenis ir zemāks kā citiem sirds mazspējas slimniekiem, turpretī kapacitāte atbildēt IPC manipulācijai ir lielāka (McDonald et al. 2014).

2. METODES

2.1 Informācija par pētījuma dalībniekiem

Pētījumā piedalījās 10 fiziski aktīvas un veselas personas (5 vīrieši, 5 sievietes), kuru vidējais vecums $28,5 \pm 5,4$ gadi, vidējais auguma garums $174,8 \pm 7,7$ cm, vidējā ķermeņa masa $75,9 \pm 10,8$ kg un vidējais ķermeņa masas indekss (KMI) $24,8 \pm 3,1$ kg/m².

2.2 Pētījuma dizains

Pētījumu veica LU Dabaszinātņu akadēmiskajā centrā, Bioloģijas fakultātes Cilvēka un dzīvnieku fizioloģijas katedras laboratorijā.

Sākotnēji potenciālajiem pētījuma dalībniekiem izsniedza informatīvu veidlapu, kurā tika sniegta informācija par pētījuma mērķi, norisi un iespējamiem riskiem (1. pielikums). Lai kontrolētu, vai persona ir vesela un spējīga piedalīties pētījumā, bija nepieciešams izpildīt informatīvu anketu (2. pielikums). Ja nekādas būtiskas veselības problēmas netika norādītas, personas tika apstiprinātas dalībai pētījumā. Pirms pētījuma uzsākšanas dalībnieki parakstīja veidlapu, kurā apliecināja, ka brīvprātīgi dod piekrišanu savai dalībai šajā pētījumā.

Pētījums tika apstiprināts LU EKMI Zinātniskās izpētes Ētikas komisijā.

Pētījuma ietvaros personām laboratorijā bija jāierodas divas reizes. Pēc ierašanās laboratorijā sekoja vismaz 15 min ilgs aklimatizācijas periods, un tad tika veikts kontroles varianta tests vai IPC varianta tests. Kontroles variantā persona uzreiz izpildīja inkrementālas slodzes testu, bet IPC variantā 5 min pirms slodzes testa tika veikta kāju IPC. Secībā, kādā pētījuma dalībnieki veica testus, bija līdzsvaroti randomizēti.

Testu izpilde notika laika posmā no 9:00 līdz 18:00. Katra persona uz abiem testa variantiem ieradās vienā laikā. Lai izvairītos no IPC sekundārā efekta ietekmes, kas parādās 12 – 24 h pēc IPC un ilgst 48 – 72 h (Hausenloy & Yellon 2016), starp laboratorijas apmeklēšanas reizēm bija vismaz 96 h ilgs laika periods.

Pētījuma dalībniekiem pirms ierašanās uz testu bija jāievēro vairāki ierobežojumi:

- Vienu dienu pirms testa neveikt augstas intensitātes slodzes, jo augstas intensitātes slodze, iespējams, rada līdzīgu efektu, kā IPC (Rock-Willoughby et al. 2013; Marongiu & Crisafulli 2014; Lalonde et al. 2015),
- Vienu dienu pirms testa atturēties no alkohola lietošanas,
- 12 h pirms testa nelietot kofeīnu saturošus dzērienus, jo kofeīns tiek saistīts ar IPC efekta samazināšanu (Riksen et al. 2006). Kofeīns ir nespecifisks adenoziņa

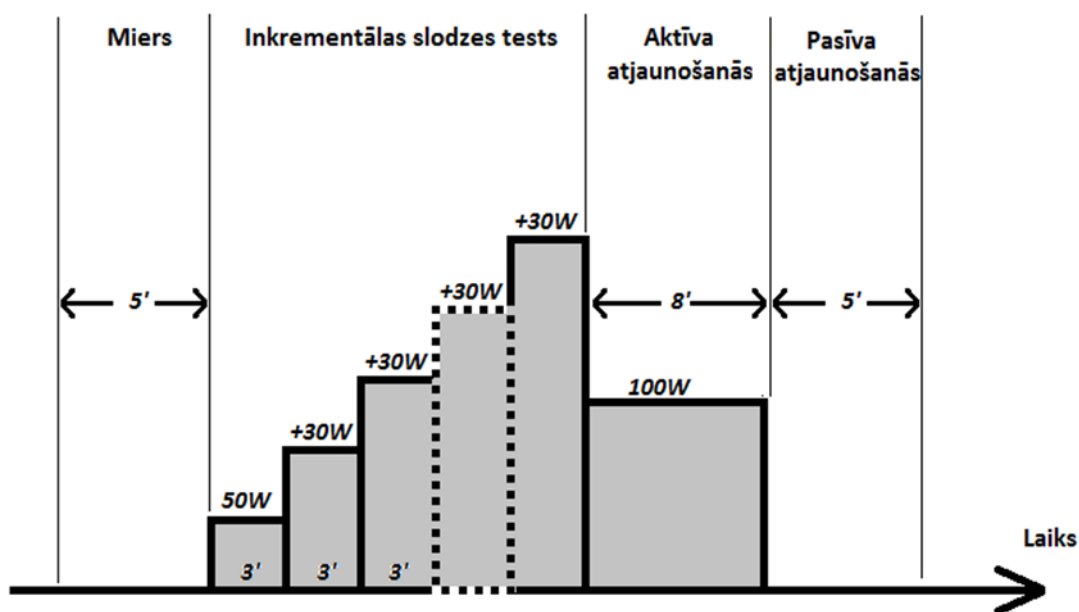
receptoru antagonists (Fredholm et al. 1999), kas ir viens no signāliem IPC efekta radīšanā (Riksen et al. 2004),

- 3 h stundas pirms testa neēst, bet pirms šīm 3 h ieturētu vieglu ēdienreizi,
- Uz testu ierasties hidratētām,
- Dienu pirms abām apmeklējuma reizēm vēlams ieturēt līdzīgu diētu.

2.3 Inkrementālas veloergometriskas slodzes testa protokols

Lai novērtētu personu aerobās darbaspējas, pētījuma dalībnieki uz veloergometra (Ergoline, ergoselect 100/200 GmbH, Bitz, Vācija) veica inkrementālas slodzes testu (3. attēls). Pirms slodzes tika veikts 5 min ilgs miera rādītāju pieraksts. Slodzi sāka ar 50 W lielu veloergometra jaudu, un ik pēc 3 min jaudu palielināja par 30 W līdz brīdim, kad persona vairs nebija spējīga turpināt slodzi. Visu testa laiku personām bija jāuztur pedalēšanas frekvence ~ 60 apgriezieni minūtē. Šāds protokols tika izvēlēts, lai inkrementālas slodzes ilgums būtiski nepārsniegtu 26 min (Midgley et al. 2008).

Kad persona bija sasniegusi savu maksimālo slodzes intensitāti, sekoja 8 min aktīvais atjaunošanās periods, kurā slodze tika turpināta ar ~ 60 apgriezieniem minūtē un 100 W lielu jaudu. Pēc aktīvā atjaunošanās perioda sekoja pasīvā atjaunošanās, kuras laikā pētījuma dalībnieks 5 min mierīgi sēdēja uz veloergometra.



3. attēls. Inkrementālas veloergometriskas slodzes testa protokols.

Figure 3. Incremental cycling test design.

Visu testa laiku nepārtraukti ar kardiopulmonālo iekārtu Masterscreen CPX (CareFusion, San Diego, CA, ASV) tika mērīti kardiorespiratoro funkciju parametri.

Katrā otrajā slodzes intensitātes fāzes vidū (90 s pēc fāzes sākuma) ar asinsspiediena mērītāju (Tango+, SunTech Medical, Morrisville, ASV) uz labās rokas noteica arteriālo asinsspiedienu. Nepieciešamības gadījumā asinsspiediena mērījumu veica arī slodzes fāzē, kurā pēc protokola nebija plānots to darīt. Aktīvās atjaunošanās periodā asinsspiedienu mērīja ceturtajā minūtē, bet pasīvās atjaunošanās laikā trešajā minūtē. Pirmsslodzes miera stāvokļa asinsspiedienu mērīja divas minūtes pirms slodzes.

Lai monitorētu personas pašsajūtu slodzes laikā, tika izmantota Borga skala (Borg 1982). Katras slodzes fāzes otrajā minūtē pētījuma dalībniekiem lūdza novērtēt uztvertās slodzes piepūles intensitāti vērtību skalā no 6 līdz 20.

Lai noteiktu, vai persona ir sasniegusi savu maksimāli iespējamo slodzes intensitāti, maksimālajiem parametriem bija jāatbilst vismaz trijiem no sekojošajiem kritērijiem:

- Palielinoties slodzes intensitātei, VO_2 vairs nepieaug vairāk par 150 ml/min (Taylor et al. 1955),
- Sirdsdarbības frekvence ir tuvu maksimāli aprēķinātajai sirdsdarbības frekvencei ($208 - 0,7 \times \text{vecums gados}$) (Tanaka et al. 2001),
- Elpošanas koeficients ir pārsniedzis 1,15 (Issekutz et al. 1962),
- Borga skolas vērtība ≥ 18 (Borg 1982).

2.4 Išēmiskā prekondicionēšana

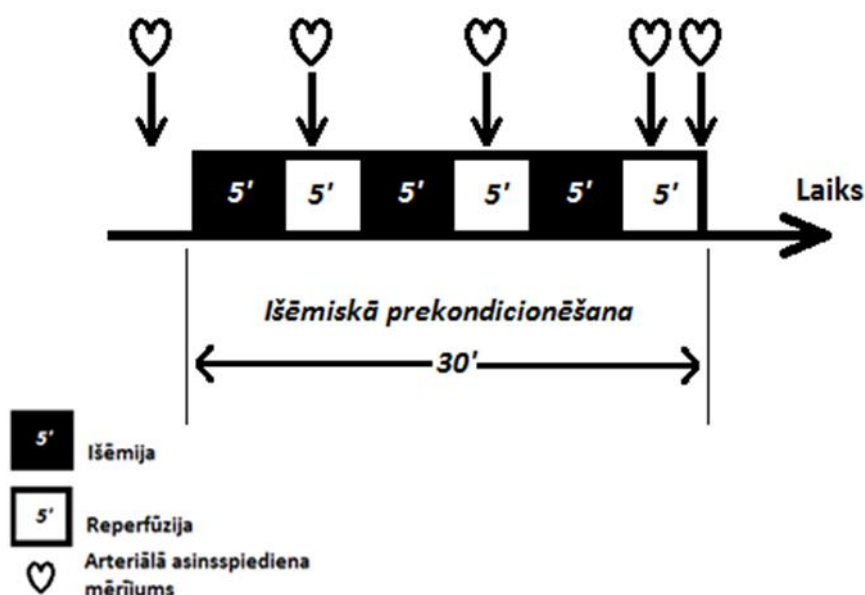
Vienā no apmeklējuma reizēm pirms slodzes testa veica IPC. Personai atrodoties guļus stāvoklī, ap abu kāju augšstilbiem aplika 21 cm platas manšetes, kuras pievienoja automātiskai spiediena ģenerēšanas iekārtai (Hokanson E20, Bellevue, WA, ASV). Lai pētījuma dalībniekus iepazīstinātu par aptuvenām sajūtām, kādas būs išēmijas laikā, pirms IPC manšetēs tika radīts un 15 s saglabāts 100mmHg liels spiediens.

IPC laikā išēmijas radīšanai izmantoja 200mmHg lielu spiedienu. Kāju išēmija ilga 5 min, kam sekoja 5 min reperfūzijas periods. Šādi 5 min išēmijas un reperfūzijas periodi tika atkārtoti trīs reizes (4. attēls). IPC protokols ar šādu ciklu skaitu un išēmijas, reperfūzijas ilgumu tiek izmantots vairākos līdzīga rakstura pētījumos (de Groot et al. 2010; Crisafulli et al. 2011; Clevidence et al. 2012; Barbosa et al. 2015), kā arī pētījumos ar dzīvniekiem trīs cikli ar 4 – 5 min ilgiem išēmijas periodiem ir atzīti par optimālākajiem IPC protekcijas efekta inducēšanai (Wever et al. 2015). Līdz šim IPC manipulācija netiek saistīta ar būtiskiem

veselības riskiem, kā arī to atzīst par drošu vairākās pacientu grupās (Koch et al. 2011; Mayor et al. 2013; Li et al. 2015).

Sāpju monitorēšanai IPC laikā izmantoja numerisko sāpju intensitātes (reitinga) izvērtēšanas skalu (NRSS). Pētījuma dalībniekiem ik pēc vienas minūtes gan išēmijas, gan reperfūzijas laikā tik lūgts novērtēt savas sāpes diskomforta skalā no nulles līdz desmit. Vērtība nulle nozīmēja, ka persona nejūt nekādu diskomfortu, bet vērtība desmit norādīja uz neizturamām, agoniskām sāpēm. Ja NRSS vērtība bija astoņi, vai persona nevēlējās turpināt manipulāciju, IPC nekavējoties pārtrauca.

Katras reperfūzijas fāzes otrajā minūtē, 2 min pirms IPC un IPC beigās uzreiz pēc pēdējās reperfūzijas uz labās rokas, izmantojot automātisko asinsspiediena mērītāju (A&D medical, UA-767 plus, Saitama, Japan), tika mērīts arteriālais asinsspiediens.



4. attēls. Išēmiskās prekondicionēšanas protokols.

Figure 4. Ischemic preconditioning protocol.

2.5 Pētījumā izmantotās ierīces

Asinsrites sistēmas parametri (sirdsdarbības frekvence (SF), sirds minūtes tilpums (SMT), arteriālais asinsspiediens (P_{sis} un P_{dia}), gāzu maiņa (skābekļa patēriņš (VO₂), izelpotās ogļskābās gāzes daudzums (VCO₂), elpošanas koeficients (RER)) un spirometrijas rādītāji (plaušu ventilācija (VE), elpošanas frekvence (BF), elpošanas tilpums (V_t) visu testa laiku tika reģistrēti, izmantojot kardiopulmonālās iekārtas sistēmu Masterscreen CPX (CareFusion, San Diego, CA, ASV). Sistēmā ir apvienots spirometrijas un gāzu analizators, asinsspiediena mērītājs ar 3 ECG (V2, V6, RL) novadījumiem (Tango+, SunTech Medical,

Morrisville, ASV), veloergometrs (Ergoline, ergoselect 100/200 GmbH, Bitz, Vācija) un dators, kurā programmatūra vada un sinhronizē sistēmas darbību.

Kāju išēmijas radīšanai IPC laikā izmantoja automātisku spiediena ģenerēšanas iekārtu (Hokanson E20, Bellevue, WA, ASV), kura bija savienota ar manšetēm.

Arteriālā asinsspiediena mērīšanai IPC laikā izmantoja automātisko asinsspiediena mērītāju (A&D medical, UA-767 plus, Saitama, Japan).

2.6 Datu analīze

Datu apstrādei un statistiskai analīzei izmantoja datorprogrammas *MS Excel 2013* un *Rstudio*.

Miera stāvokļa vērtības tika atspoguļotas kā vidējā vērtība no 5 min garā miera perioda. Slodzes laikā, katras slodzes fāzes raksturojošās vērtības ieguva, aprēķinot vidējo aritmētisko no pēdējām katras fāzes 30 sekundēm, kad parametri ir jau nonākuši stacionārā stāvoklī.

Ja pēdējā slodzes testa fāze netika veikta līdz galam, maksimāli sasniegtie kardiorespiratorie rādītāji tika aprēķināti kā vidējā vērtība no pēdējām 15 slodzes sekundēm.

Lai aprēķinātu veloergometra jaudu pie kādas tika sasniegta maksimālā slodzes intensitāte gadījumā, ja pētāmā persona slodzi pārtrauca fāzes vidū, tika izmantots tāds pats princips, kuru par ieteicamāko atzīst maksimālā skriešanas ātruma noteikšanā (Machado et al. 2013). Maksimālo sasniegto veloergometra jaudu aprēķināja pēc sekojošas formulas:

$$W_{peak} = W_1 + \frac{t * 30}{120}, \text{ kur}$$

W_{peak} – maksimālā sasniegtā jauda,

W_1 – pēdējās pilnīgi izpildītās fāzes jauda,

t – laiks sekundēs pēdējai pilnīgi neizpildītai fāzes jaudai.

Aerobais un anaerobas sliekšnis tika noteikts, izmantojot slodzes fāžu vidējās vērtības no pēdējām 30 s. Aerobo un anaerobo sliekšni noteica, kombinējot sekojošas metodes (Binder et al. 2008):

- VE attiecību pret slodzes intensitāti. Uzzīmējot šādu līkni ir redzami divi lūzuma punkti. Pirmais lūzuma punkts tiek saistīts ar aerobā sliekšni, bet otrais ar anaerobo,
- “*V-slope*” metode. Pielietojot šo metodi, tiek uzzīmēta VCO_2 attiecība pret VO_2 . Līknē ir vērojams viens izteiktāks lūzuma punkts, kas raksturo aerobo sliekšni,

- Ventilatoro ekvivalentu metode. Grafiski tiek uzzīmētas divas līknes (VE/VO_2 un VE/VCO_2) attiecībā pret slodzes intensitāti. Moments, kad VE/VO_2 sāk pieaugt, bet VE/VCO_2 nemainās, raksturo aerobo sliekšni. Mirklī, kad paralēli VE/VO_2 pieaugumam sāk palielināties VE/VCO_2 , ir novērojams anaerobais sliekšnis.

Arteriālā asinsspiediena salīdzināšanai ap aerobo un anaerobo sliekšni tika izmantots aerobā un anaerobā sliekšņa slodzes intensitātes fāzes laikā noteiktais asinsspiediens, vai arī vienu slodzes intensitātes fāzi iepriekš mērītais asinsspiediens.

Dati tiek attēloti, kā vidējā grupas vērtība \pm SE. Lai noteikti, vai dati atbilst normālajam sadalījumam, tika izmantots Šapiro-Vilka normalitātes tests. Lai noteiktu, vai starp mērīto parametru grupām pastāv statistiski būtiska atšķirība, tika izmantots atkarīgu paraugkopu Stjūdenta t-tests. Starpība starp datu grupām uzskatīja par būtisku, ja p-vērtība bija mazāka par 0,05.

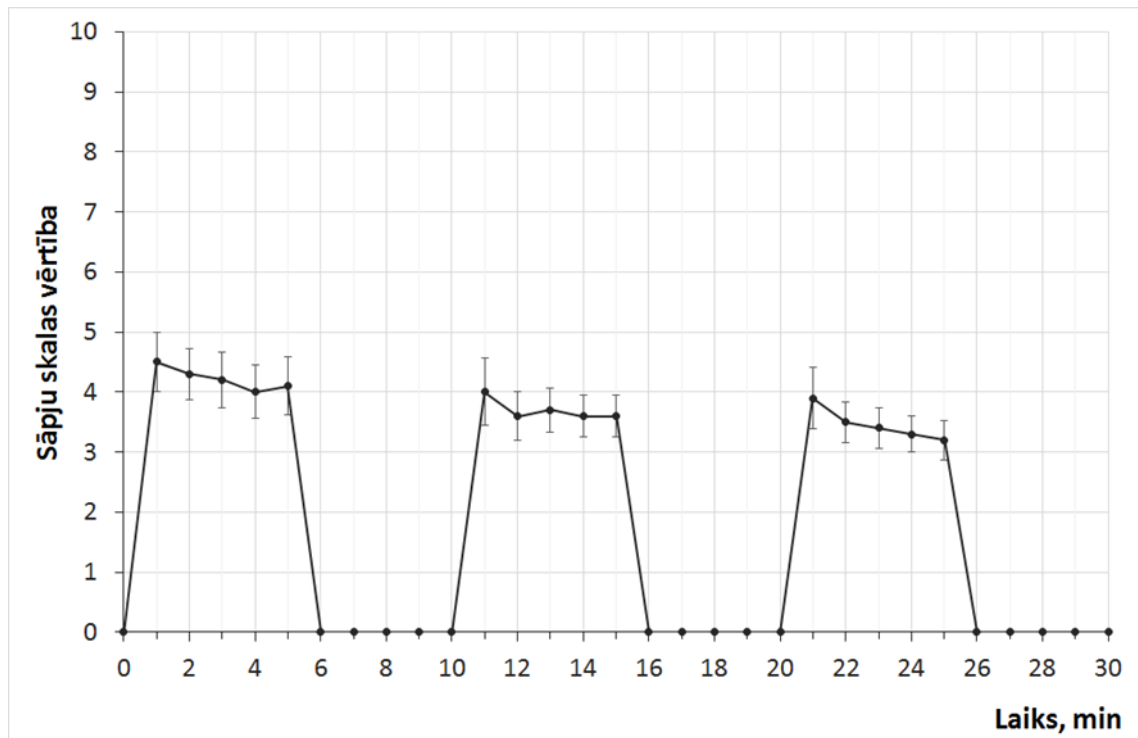
3. REZULTĀTI

3.1 IPC un sāpju percepcija

Pirms IPC uzsākšanas visas pētāmās personas jutās labi, un savas sajūtas raksturoja ar NRSS vērtību nulle. Neviena no IPC manipulācijām pētījuma laikā netika pārtraukta pirms laika personu sāpju dēļ.

Uzsākot IPC, ir vērojams straujš sāpju un diskomforta pieaugums. Pirmajā minūtē kopš IPC sākuma NRSS vidējā vērtība sasniedz $4,5 \pm 0,5$, bet pēdējā IPC išēmijas minūtē tā statistiski būtiski ($p < 0,01$) samazinās līdz $3,2 \pm 0,3$ (5. attēls). Vidējās izmaiņas no IPC pirmās minūtes līdz IPC pēdējai išēmijas minūtei ir $1,3 \pm 0,4$. Katrā išēmijas periodā atsevišķi ir vērojama tendence NRSS vērtībām samazināties, bet, savstarpēji salīdzinot katras išēmijas pirmo un piekto minūti, izmaiņas nav statistiski būtiskas nevienā no periodiem ($p > 0,05$).

Lai arī pašā išēmijas laikā pētāmās personas jūt diskomfortu un mērenas sāpes, tomēr uzreiz pēc išēmijas pārtraukšanas tās pazūd. Visos reperfūzijas periodos NRSS vērtības ir nulle.



5. attēls. Sāpju un diskomforta izmaiņas išēmiskas prekondicionēšanas laikā.

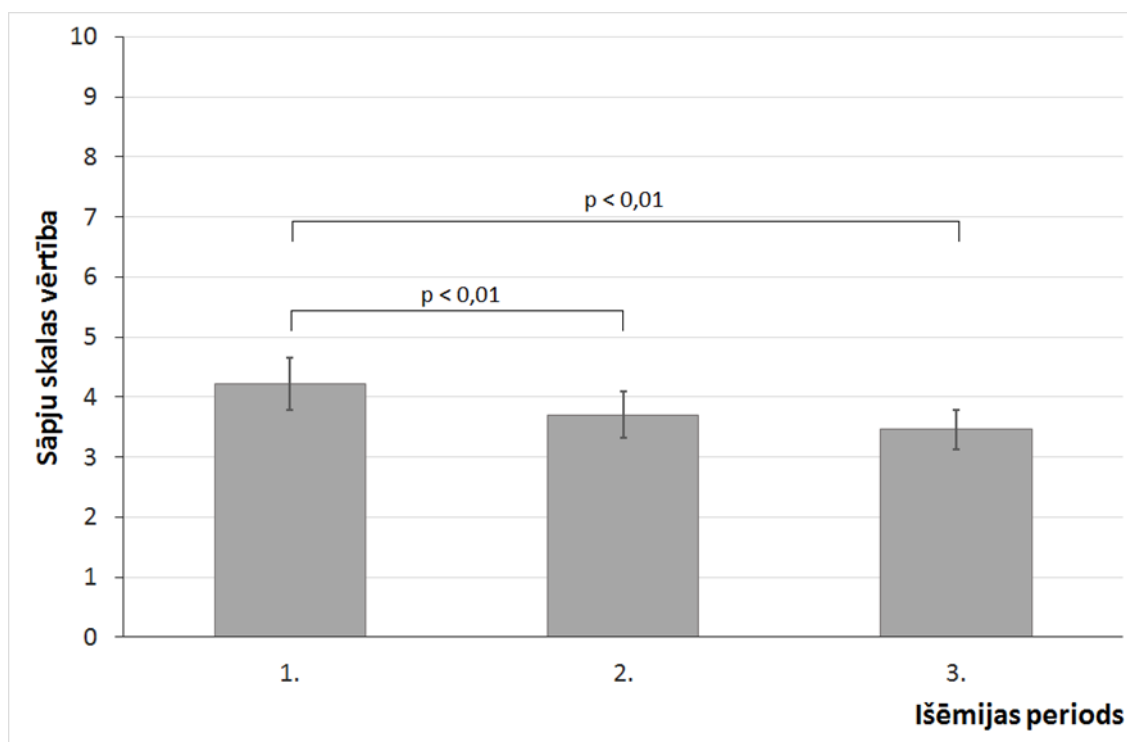
Vērtības atspoguļotas kā grupas vidējā vērtība \pm SE.

Figure 5. Changes in pain and discomfort during ischemic preconditioning.

Values are mean \pm SE.

Katra išēmijas perioda vidējā NRSS vērtība secīgi ir $4,2 \pm 0,4$; $3,7 \pm 0,4$ un $3,5 \pm 0,3$ (6. attēls). Visizteiktākais NRSS vērtības samazinājums ir vērojams no pirmā uz otro išēmijas periodu. Savstarpēji salīdzinot šos divus periodus, otrā išēmijas perioda vidējā NRSS vērtība ir statistiski būtiski par $0,5 \pm 0,2$ mazāka nekā pirmā perioda vērtība ($p < 0,01$).

Lai arī trešā išēmijas perioda vidējā NRSS vērtība ir statistiski būtiski par $0,8 \pm 0,2$ mazāka nekā pirmā perioda vērtība ($p < 0,01$), tomēr, savstarpēji salīdzinot otro un trešo periodu, samazinājums nav statistiski būtisks ($p > 0,05$).



6. attēls. Pētāmo personu vidējās sāpju un diskomforta pakāpes izmaiņas išēmiskas prekondicionēšanas laikā.

Vērtības atspoguļotas kā grupas vidējā vērtība ± SE.

Figure 6. Changes in mean pain and discomfort rate during ischemic preconditioning.

Values are mean ± SE.

3.2 Arteriālais asinsspiediens IPC laikā

Pirms IPC pētījuma dalībnieku vidējais miera stāvokļa P_{sis} bija $121,2 \pm 13,1$ mmHg un P_{dia} $74,5 \pm 9,5$ mmHg. IPC nerada statistiski būtiskas izmaiņas miera arteriālajā asinsspiedienā (1. tabula). Savstarpēji salīdzinot asinsspiedienu pirms un pēc IPC, nav vērojamas statistiski būtiskas atšķirības ($p > 0,05$). Tā pat statistiski būtiskas atšķirības nav starp miera arteriālo asinsspiedienu pirms IPC un nevienu no asinsspiedieniem kādā reperfūzijas periodā ($p > 0,05$).

Pētāmo personu arteriālais asinsspiediens išēmiskas prekondicionēšanas laikā.

Psis – sistoliskais asinsspiediens, *Pdia* – diastoliskais asinsspiediens, vērtības atspoguļotas kā grupas vidējā vērtība ± SD.

Table 1.

Arterial blood pressure during ischemic preconditioning.

Psis – systolic blood pressure, *Pdia* – diastolic blood pressure, values are mean ± SD.

Laiks, min	Psis, mmHg	Pdia, mmHg
<i>Miera</i>	121,2 ± 13,1	74,5 ± 9,5
7	119,3 ± 13,3	73,2 ± 11,8
17	121,0 ± 12,8	76,0 ± 9,6
27	120,4 ± 14,0	75,3 ± 9,3
30	121,6 ± 14,6	74,6 ± 10,3

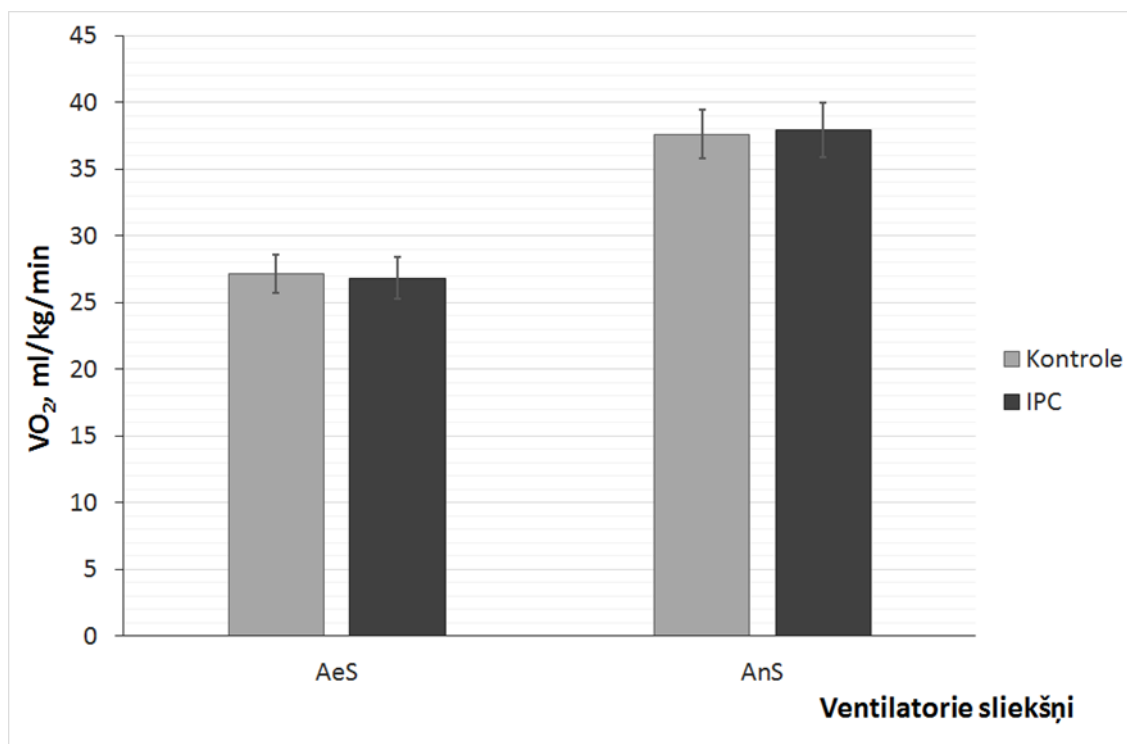
3.3 IPC ietekme uz aerobo un anaerobo sliekšni

IPC neietekmē skābekļa patēriņu, kurā iestājas aerobais vai anaerobais sliekšnis (7. attēls).

Veicot kontroles varianta inkrementālas slodzes testu, aerobais sliekšnis iestājās vidēji pie VO_2/kg $27,1 \pm 1,4$ ml/kg/min, bet IPC testa variantā pie VO_2/kg $26,8 \pm 1,6$ ml/kg/min. Starp abiem VO_2/kg , kad iestājas aerobais sliekšnis, nepastāv statistiski būtiska atšķirība ($p > 0,05$).

Anaerobais sliekšnis kontroles testa variantā iestājas vidēji pie VO_2/kg $37,6 \pm 1,9$, bet IPC testa variantā pie VO_2/kg $37,9 \pm 2,0$. Starp IPC un kontroles testa VO_2/kg , kad iestājas anaerobais sliekšnis, nepastāv statistiski būtiska atšķirība ($p > 0,05$).

IPC neietekmē aerobā un anaerobā sliekšņa SMT, SF, VE un BF. Savstarpēji salīdzinot IPC un kontroles testa variantus, nevienam no šiem parametriem aerobā un anaerobā sliekšņa iestāšanās laikā nepastāv statistiski būtiska atšķirība ($p > 0,05$).



7. attēls. Pētāmo personu skābekļa patēriņš, kurā tika sasniegts aerobais un anaerobais sliekšnis inkrementālas slodzes laikā ar un bez iepriekšēju išēmisku prekondicionēšanu. *AeS* – aerobais sliekšnis, *AnS* - anaerobais sliekšnis, vērtības atspoguļotas kā grupas vidējā vērtība \pm SE.

Figure 7. Oxygen consumption at which aerobic and anaerobic thresholds were reached during incremental exercise test with and without ischemic preconditioning.

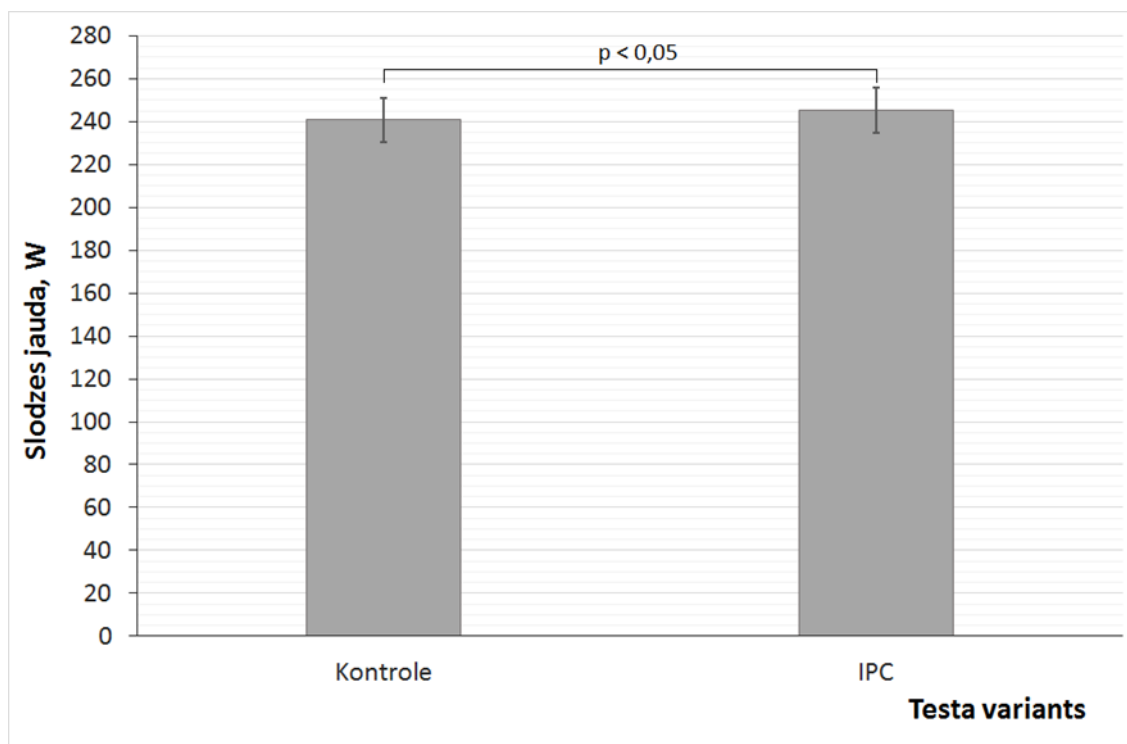
AeS – aerobic threshold, *AnS* – anaerobic threshold, values are mean \pm SE.

3.4 IPC ietekme uz maksimāli sasniegtās slodzes intensitātes parametriem

Viena persona netika iekļauta maksimāli sasniegto parametru analīzē, jo inkrementāla slodze IPC testa variantā tika pārtraukta nevis tāpēc, ka persona spēka izsīkuma dēļ atteicās turpināt veikt slodzi, bet gan pārāk augsta sasniegtā P_{sis} dēļ.

Maksimāli sasniegtās Borga skalas vērtības savstarpēji starp testiem statistiski būtiski neatšķīrās ($p > 0,05$). Kontroles testa variantā tās sasniedza $18,2 \pm 0,1$, bet IPC testa variantā $18,4 \pm 0,2$.

IPC ietekmē pētījuma personas palielināja maksimāli sasniegto slodzes jaudu. Pētījuma dalībnieku vidējā maksimālā slodzes jauda kontroles testa variantā ir $240,8 \pm 10,3$ W, bet IPC testa variantā $245,4 \pm 10,6$ W (8. attēls). Savstarpēji salīdzinot sasniegtās maksimālās slodzes jaudas, varam novērot statistiski būtisku atšķirību ($p < 0,05$). IPC testa variantā vidējā sasniegtā maksimālā slodzes jauda ir par $4,6 \pm 2,1$ W lielākā nekā kontroles testa variantā. Izsakot relatīvi, IPC sniedz vidēji $2,0 \pm 0,9\%$ lielu uzlabojumu.



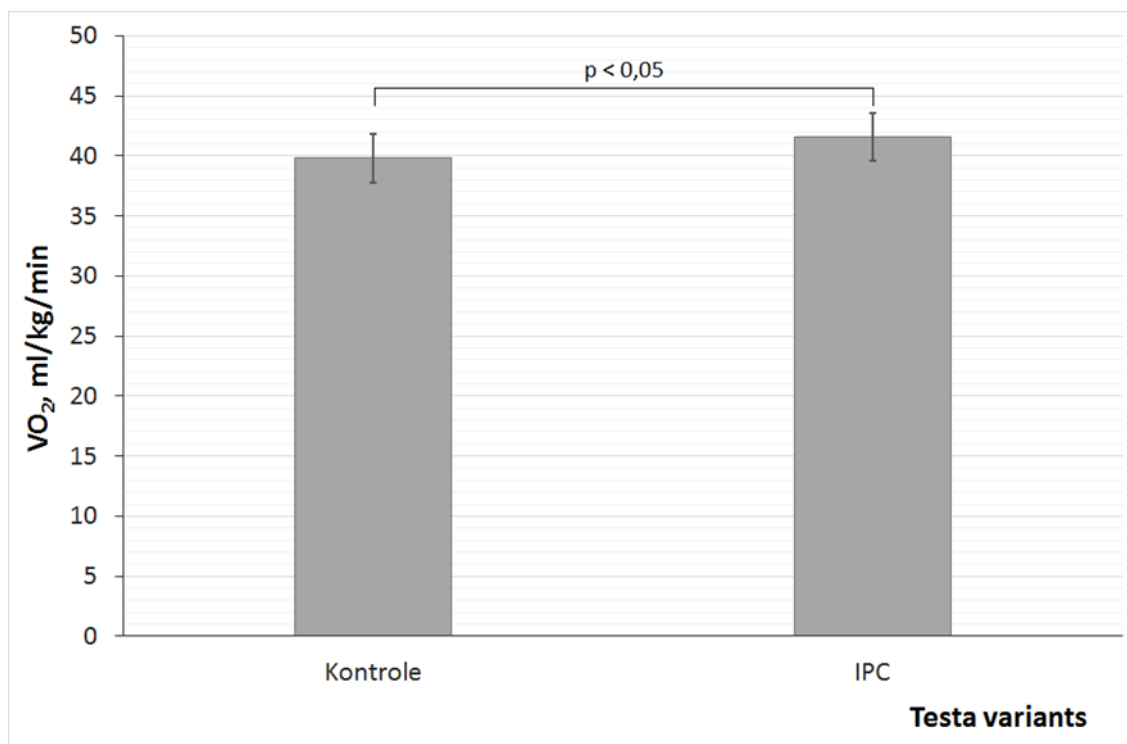
8. attēls. Pētāmo personu maksimāli sasniegtā slodzes jauda inkrementālas slodzes laikā ar un bez išēmiskas prekondicionēšanas.

Vērtības atspoguļotas kā grupas vidējā vērtība ± SE.

Figure 8. Peak power reached by subjects during incremental exercise test with and without ischemic preconditioning.

Values are mean ± SE.

Paralēli uzlabojumiem sasniegtajā maksimālajā slodzes jaudā, IPC pozitīvi ietekmē arī VO_2 peak. Pētījuma dalībnieku vidējais VO_2 peak kontroles testa variantā ir $39,8 \pm 2,0$ ml/kg/min, bet IPC testa variantā $41,6 \pm 2,0$ ml/kg/min (9. attēls). Savstarpēji salīdzinot VO_2 peak vērtības, var novērot statistiski būtisku atšķirību ($p < 0,05$). IPC testa variantā VO_2 peak ir par $1,8 \pm 0,5$ ml/kg/min lielāks nekā kontroles testa variantā. Izsakot relatīvi, IPC sniedz vidēji $4,6 \pm 1,5\%$ lielu uzlabojumu.



9. attēls. Pētāmo personu maksimāli sasniegtais skābekļa patēriņš inkrementālas slodzes laikā ar un bez išēmiskas prekondicionēšanas.

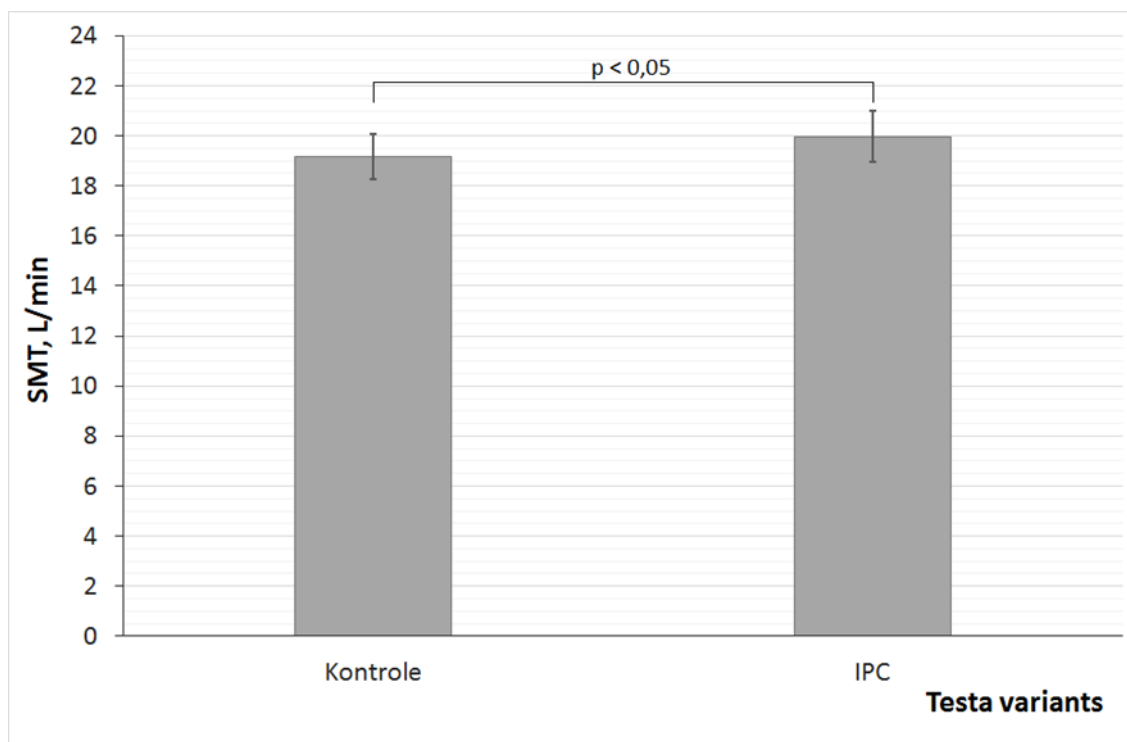
Vērtības atspoguļotas kā grupas vidējā vērtība ± SE.

Figure 9. Maximal oxygen consumption reached by subjects during incremental exercise test with and without ischemic preconditioning.

Values are mean ± SE.

IPC paaugstina arī SMT_{peak} . Pētījuma dalībnieku vidējais SMT_{peak} kontroles testa variantā ir $19,2 \pm 0,8$ L/min, bet IPC testa variantā $20,0 \pm 0,9$ L/min (10. attēls). Savstarpēji salīdzinot SMT_{peak} , var novērot statistiski būtisku atšķirību ($p < 0,05$). IPC testa variantā SMT_{peak} ir vidēji par $0,8 \pm 0,2$ L/min lielāks nekā kontroles testa variantā.

IPC neietekmē maksimāli sasniegto SF, VE un BF. Savstarpēji salīdzinot IPC un kontroles testa vērtības, nevienā no šiem parametriem nav vērojama statistiski būtiska atšķirība ($p > 0,05$).



10. attēls. Pētāmo personu vidējais maksimālais sirds minūtes tilpums inkrementālas slodzes laikā ar un bez išēmiskas prekondicionēšanas.

Vērtības atspoguļotas kā grupas vidējā vērtība \pm SE.

Figure 10. Mean peak cardiac output reached by subjects during incremental exercise test with and without ischemic preconditioning.

Values are mean \pm SE.

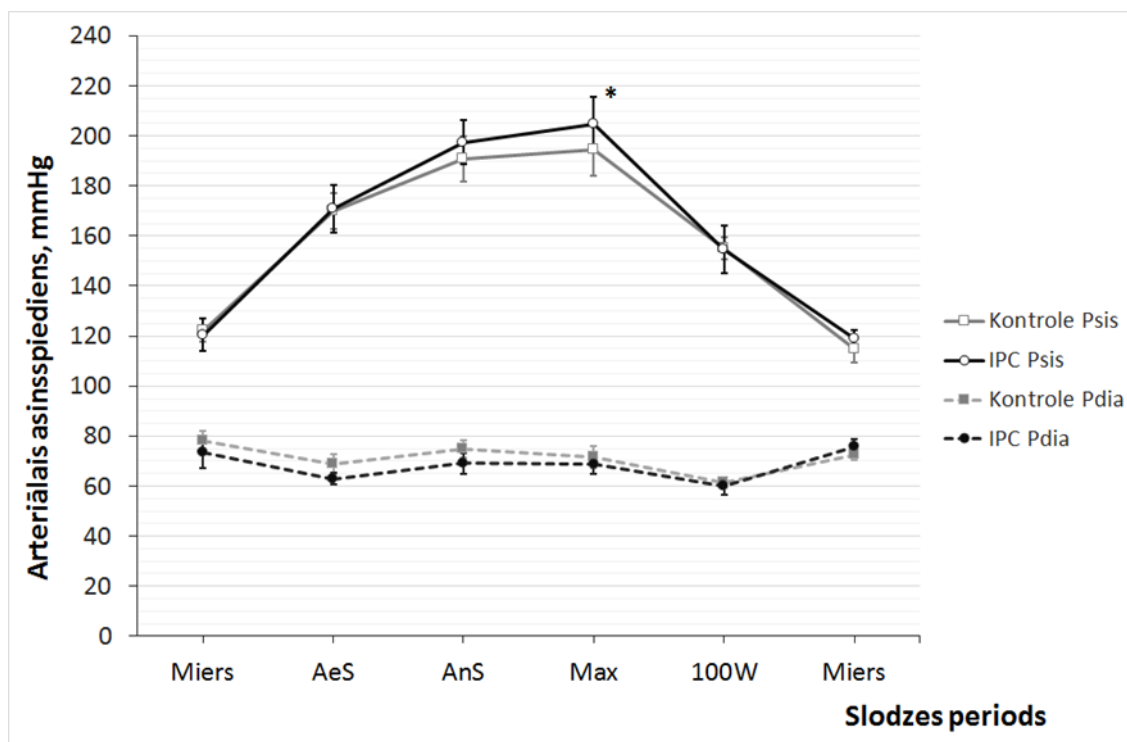
3.5 IPC ietekme uz arteriālā asinsspiediena dinamiku slodzes un atjaunošanās perioda laikā

Pirms inkrementālas slodzes uzsākšanas starp abu testu miera stāvokļa arteriālajiem asinsspiedieniem nav statistiski būtiskas atšķirības ($p > 0,05$).

Slodzes laikā, kad pētījuma dalībnieki sasniedza aerobo un anaerobo sliekšni, vēl joprojām ne P_{sis}, ne P_{dia} starp testa variantiem statistiski būtiski neatšķiras ($p > 0,05$).

Pētījuma dalībniekiem sasniedzot maksimālo slodzes intensitāti, maksimāli sasniegtais P_{sis} IPC testa variantā ($204,7 \pm 9,5$ mmHg) ir statistiski būtiski atšķirīgs no maksimāli sasniegtā P_{sis} kontroles variantā ($194,6 \pm 9,1$ mmHg) ($p > 0,05$). IPC testā maksimāli sasniegtais P_{sis} ir vidēji par $11,4 \pm 3,1$ mmHg lielāks, nekā kontroles testā (11. attēls).

Atjaunošanās periodā vairs nav vērojama IPC ietekme uz arteriālo asinsspiedienu. Ne aktīvās, ne pasīvās atjaunošanās laikā nav statistiski būtiskas atšķirības starp IPC un kontroles varianta arteriālā asinsspiedienu vērtībām ($p > 0,05$).



11. attēls. Pētāmo personu arteriālā asinsspiediena izmaiņas inkrementālās slodzes un atjaunošanās perioda laikā ar un bez išēmiskas prekondicionēšanas.

*AeS – aerobais sliekšnis, AnS - anaerobais sliekšnis, Max – maksimālā slodzes intensitāte, 100W – aktīvā atjaunošanās, vērtības atspoguļotas kā grupas vidējā vērtība ± SE, * - $p < 0,05$ attiecībā pret kontroles Psis.*

Figure 10. Changes in arterial blood pressure during incremental exercise test and recovery with and without ischemic preconditioning.

*AeS – aerobic threshold, AnS – anaerobic threshold, Max – maximal exercise intensity, 100W - active recovery, values are mean ± SE, * - $p < 0,05$ vs control Psis.*

4. DISKUSIJA

4.1 Asinsspiediens un sāpju percepcija IPC laikā

Išēmijas radīšana kājās, izmantojot 200 mmHg lielu spiedienu, būtiski palielina pētījuma dalībnieku izjusto diskomfortu un sajusto sāpju līmeni (5. attēls). NRSS vērtības katrā oklūzijas setā secīgi bija $4,2 \pm 0,4$; $3,7 \pm 0,4$ un $3,5 \pm 0,3$, kas ir nedaudz mazākas kā citos pētījumos konstatētās (Sharma et al. 2014; Li et al. 2015). Neskatoties uz nelielajām atšķirībām personu izjustajā diskomfortā gan šajā, gan jau iepriekš minētajos pētījumos var uzskatīt, ka cilvēki ļoti labi spēj tolerēt IPC.

Paralēli pētījumā tika konstatēts, ka katrā nākamajā IPC išēmijas fāzē salīdzinājumā ar pirmo išēmijas periodu NRSS vērtības būtiski samazinās (6. attēls), kas sakrīt ar novēroto tendenci citos pētījumos (Sharma et al. 2014; Li et al. 2015). Lai arī šis pētījums nespēj sniegt precīzu atbildi, kāpēc ir vērojama šāda adaptācija, tomēr visticamāk to rada aferento nervu šķiedru jutības samazināšanās.

Nevienā no asinsspiediena mērījumiem reperfūzijas fāzēs un uzreiz pēc IPC, netika konstatētas izmaiņas arteriālajā asinsspiedienā salīdzinājumā ar sākotnējo miera asinsspiedienu (1. tabula). Arī Sharma et al. nekonstatēja asinsspiediena izmaiņas uzreiz un 10 min pēc IPC salīdzinājumā ar pirms IPC miera stāvokli. Neatkarīgi no IPC inducēšanas vietas (rokas, kājas) un izmantotā spiediena manšetē išēmijas radīšanai (140, 160 vai 180 mmHg), šīs izmaiņas nekonstatēja (Sharma et al. 2014). Turpretī Li et al. pētījumā 30 min pēc IPC tika konstatēts būtisks diastoliskā asinsspiediena samazinājums (Li et al. 2015).

Šos pretrunīgos rezultātus ir grūti savstarpēji salīdzināt, ņemot vērā, ka ne šajā, ne Sharma et al. pētījumā asinsspiediens netika atkārtoti mērīts pēc 30 min, kā arī pastāv būtiskas atšķirības starp pētījuma IPC protokoliem. Li et al. pētījumā IPC sastāvēja no piecu ciklu išēmijas-reperfūzijas, bet šajā un Sharma et al. pētījumā tikai no trīs cikliem. Tas ļauj tikai izteikt netiešus minējumus par iespējamo IPC protokola ietekmi uz miera stāvokļa asinsspiedienu. Tomēr pagaidām viennozīmīgi var tikt pieņemts fakts, ka pēc IPC ar trīs išēmijas un reperfūzijas cikliem, akūtas arteriālā asinsspiediena izmaiņas netiek konstatētas.

Pētījumā par IPC ietekmi miera apstākļos uz asinsvadu funkcijām, savstarpēji salīdzinot plūsmas izraisītu vazodilatāciju miera stāvoklī pirms un pēc IPC, nekāda būtiska atšķirība starp vērtībām netika konstatēta, kas netieši norāda, ka IPC iespējas ietekmēt asinsvadu funkcijas miera stāvoklī ir nelielas (Loukogeorgakis et al. 2005).

4.2 IPC ietekme uz ventilatorajiem sliekšņiem

Pētījumā konstatēja, ka IPC neietekmē aerobā un anaerobā sliekšņa raksturojošos parametrus (7. attēls), kas liecina par to, ka IPC iespējas uzlabot fiziskās darbaspējas submaksimālas intensitātes slodzēs ir nelielas.

Tas savā ziņā ir pretrunā ar Bailey et al. pētījumā iegūtajiem rezultātiem, kuros pirms slodzes veiktā IPC tika saistīta ar zemāku laktāta akumulāciju submaksimālas slodzes laikā. (Bailey et al. 2012b). Tā kā laktāta akumulācija ir saistīta gan ar laktāta produkciju, gan tā utilizēšanu, tad nevar viennozīmīgi apgalvot, ka šiem abiem funkcionālajiem radītājiem ir jābūt tieši saistītiem. Piemēram, ja tiek veicināta tikai laktāta metabolizēšana un pienskābes produkcija nemainās, anaerobais ventilatorais sliekšnis tāpat iestāsies tajā momentā, kad asiņu bikarbonātu bufersistēmas kapacitātes limits būs sasniegts, un palielinātās acidozes dēļ būs vērojams straujš ventilācijas pieaugums (Svedahl & MacIntosh 2003).

Tā kā šajā pētījumā netika konstatēta IPC ietekme uz anaerobo sliekšni, samazināta laktāta akumulācija submaksimālas slodzes laikā visticamāk ir skaidrojama ar IPC rezultātā palielinātu funkcionālo simpatolīzi un uzlabotu asinsplūsmas regulāciju (Horiuchi et al. 2015), kas ļauj efektīvāk transportēt laktātu uz audiem, kur to utilizē.

4.3 IPC ietekme uz maksimālo aerobo kapacitāti

Pētījumā konstatēja, ka IPC pirms inkrementālas slodzes testa būtiski paaugstina VO_{2peak} . Arī citos pētījumos ir novērots, ka IPC var uzlabot VO_{2peak}/max (de Groot et al. 2010; Cruz et al. 2015). Tomēr tai pašā laikā rezultāti nav tik viennozīmīgi, un ir pētījumi, kuros šādu pozitīvu efektu nevar novērot (Crisafulli et al. 2011; Bailey et al. 2012a; Hittinger et al. 2015). Incognito et al. meta-analīzē no pieejamajiem pētījuma dalībnieku individuālajiem datiem konstatēja, ka IPC spēj uzlabot VO_{2peak}/max aptuveni 62% personu. Tas norāda, ka pastāv IPC jutīgi cilvēki, un tādi, kuriem IPC pozitīvo atbildes reakciju nevar novērot, vai tās radīšanai ir nepieciešams intensīvāks stimulants (Incognito et al. 2016).

Dažkārt, veicot veloergometrisku slodzi, personas pārtrauc veikt slodzi m. quadriceps noguruma dēļ, kā rezultātā, aerobo spēju maksimums netiek sasniegts (Bentley et al. 2007). Tā kā personas, kas piedalījās pētījumā, ikdienā aktīvi neveic veloergometriska tipa slodzes, tad pastāv iespējamība, ka kontroles testa variantā noteiktais VO_{2peak} neatbilst viņu maksimālajai aerobajai kapacitātei. Šādā gadījumā paaugstināts VO_{2peak} IPC ietekmē, var rasties nevis uzlabotu aerobo spēju dēļ, bet gan tāpēc, ka tiek palielināta tolerance pret muskuļu nogurumu. Ir vairāki pētījumi, kuros IPC tiek saistīts ar vēlāku noguruma iestāšanos (Barbosa et al. 2015; Cruz et al. 2015; Kido et al. 2015). Samazināta noguruma dēļ persona ir

spējīga ilgāk veikt slodzi, kā rezultātā, inkrementālas slodzes testa laikā ir iespējams sasniegt lielāku maksimālo slodzes intensitāti un augstāku $VO_2\text{peak}$, kas arī tika konstatēts šajā pētījumā.

Ir nepieciešams apzināties iespējamu $VO_2\text{peak}$ neatbilstību $VO_2\text{max}$, bet tā kā maksimālās Borga skalas vērtības savstarpēji starp testa dienām neatšķīrās, un abās dienās visi cilvēki bija sasnieguši vismaz vērtību "18", šo tomēr nevajadzētu uzvert kā galveno faktoru IPC radītajiem uzlabojumiem. Par spīti nesasniegtajam plato VO_2 līknē, $VO_2\text{peak}$ tiek uzskatīts par pamatotu parametru $VO_2\text{max}$ noteikšanai (Day et al. 2003).

Tā kā IPC pastiprina funkcionālo simpatolīzi slodzes laikā (Horiuchi et al. 2015), paaugstinātais $VO_2\text{peak}$, iespējams, ir saistīts ar uzlabotu vazodilatāciju strādājošajos muskuļos, un līdz ar to efektīvāku asinsplūsmas pārdali no mazāk aktīviem audiem uz strādājošajiem muskuļiem (Sarelius & Pohl 2010).

4.4 IPC ietekme uz maksimāli sasniegto slodzes intensitāti

IPC palielina maksimāli sasniegto slodzes intensitāti (8. attēls), kas atbilst citos pētījumos iegūtajiem rezultātiem (de Groot et al. 2010; Crisafulli et al. 2011). Savukārt, ir arī pētījumi, kuros uzlabojumi nav vērojami (Bailey et al. 2012a; Hittinger et al. 2015).

Lai arī Hittingera et al. pētījumā nebija vērojami uzlabojumi, tomēr ir jāpievērš uzmanība, ka tajā konstatēja tendenci IPC palielināt maksimāli sasniegto slodzes intensitāti jūras līmenī par 1,9% un augstkalnos pat par 4,7% (Hittinger et al. 2015). Šādas izmaiņas ir pielīdzināmas citur literatūrā konstatētajiem uzlabojumiem (de Groot et al. 2010; Crisafulli et al. 2011), kā arī šajā pētījumā iegūtajiem rezultātiem (8. attēls). Iemesls, kādēļ Hittinger et al. konstatētās izmaiņas nebija statistiski būtiskas, visticamāk ir lielā variabilitāte iegūtajos rezultātos, ko izraisa personu individuālā jutība pret IPC.

IPC var palielināt augstas intensitātes slodzes ilgumu, ko persona ir spējīga veikt (Cruz et al. 2015; Kido et al. 2015). Cruz et al. paralēli IPC izsuktajai slodzes paildzināšanai novēroja arī $VO_2\text{peak}$ palielināšanos, kas liek domāt, ka augstas intensitātes slodzes laikā vairāk enerģijas tiek iegūts aerobā metabolisma ceļā. Tas palēnina anaerobajam metabolismam nepieciešamo rezervju iztukšošanos un metabolītu akumulāciju, kas, savukārt, samazina nogurumu konkrētajā momentā (Cruz et al. 2015).

Aerobā metabolisma intensificēšana varētu būt arī viens no skaidrojumiem šajā pētījumā, kā IPC var palielināt maksimāli sasniegto slodzes intensitāti. Reizē augstāk sasniegtais $VO_2\text{peak}$, norāda, ka cilvēks ir spējīgs vairāk enerģijas iegūt aerobā ceļā, tāpēc ir iespējams ilgāk veikt slodzi un reizē sasniegt augstāku maksimālo slodzes intensitāti.

Pētījumā, veicot IPC, ir konstatēts sāpju un diskomforta samazinājums katrā nākamajā išēmijas fāzē salīdzinājumā ar pirmo išēmijas periodu (6. attēls), kas saskan ar citos pētījumos iegūtajiem rezultātiem (Sharma et al. 2014; Li et al. 2015). Tiek spekulēts, ka šīs izmaiņas varētu būt saistītas ar aferento nervu šķiedru jutības samazināšanos vai ar centrālām izmaiņām sāpju percepcijā. Pastāv uzskats, ka IPC arī vēlāk slodzes laikā samazina sāpju un noguruma uztveri, kā rezultātā persona ir spējīga ilgāk veikt slodzi un attīstīt augstāku slodzes intensitāti (Sharma et al. 2014).

III un IV tipa aferenti muskuļos ir nozīmīgi noguruma inducēšanā. Slodzes laikā aktivēti tie sūta inhibējošu stimulu centrālai motorai komandai. Paralēli tie ir arī vitāls komponents kardiovaskulārā un ventilatorā refleksa veidošanā, kas palīdz regulēt kardiorespiratoro atbildi atbilstoši pieaugošā metabolisma vajadzībām muskuļos. Samazinoties šo aferentu jutībai, reizē būtu jānovēro gan samazināta VE un SMT, gan samazināts nogurums (Amann 2012).

Pētījumā netika konstatēts, ka IPC slodzes laikā ietekmē VE, un SMT_{max} IPC testa variantā bija pat lielāks. Tas ļauj spekulēt, ka visticamāk IPC izsauktais noguruma samazinājums, varētu būt saistīts ar centrālām izmaiņām noguruma uztverē, nevis ar samazinātu aferentu jutību perifērijā.

4.5 IPC ietekme uz kardiovaskulāro sistēmu slodzes laikā

Šajā pētījumā ir vērojams, ka IPC palielina SMT_{peak} (10. attēls), kas ir pretēji citur pētījumos konstatētajiem rezultātiem (Crisafulli et al. 2011; Hittinger et al. 2015).

Atšķirīgie rezultāti varētu būt skaidrojami ar to, ka Hittinger et al. pētījumā ne tikai neizmainījās SMT_{peak} , bet arī IPC neradīja nekādu pozitīvu efektu uz cilvēku fiziskajām darbaspējām (Hittinger et al. 2015). Lai arī precīzu iemeslu, kāpēc IPC Hittinger et al. pētījumā neradīja nekādu efektu nav iespējams noteikt, tomēr šie abi faktori viens otru var izskaidrot. Tā kā IPC neuzlaboja SMT_{peak} , tad arī nebija iespējams novērot cilvēka darbaspēju uzlabojumus, un otrādi - tā kā nebija vērojami darbaspēju uzlabojumi fiziskas slodzes laikā, tad visticamāk nav iespējams konstatēt arī citas izmaiņas.

Atšķirīgi iegūtos rezultāts no Crisafulli et al. ir grūtāk pamatot, jo pētījumā tika konstatēts, ka IPC par ~ 4% var uzlabot maksimāli sasniegto slodzes intensitāti. Tomēr vērā ņemams ir fakts, ka IPC palielināja maksimāli sasniegto SF, bet tas nerezultējās palielinātā SMT_{peak} , jo paralēli bija vērojams statistiski nenozīmīgs sistoles tilpuma samazinājums (Crisafulli et al. 2011). Mūsu pētījuma gadījumā bija citādi – gan SF, gan sistoles tilpums palielinājās statistiski nebūtiski, bet summāri izveidoja statistiski būtisku SMT_{peak} palielināšanos.

Pētījumā tika konstatēts, ka IPC palielina ne tikai SMT_{peak} , bet arī $Psis_{peak}$ (11. attēls). SMT palielināšanās slodzes laikā parasti ir galvenais iemesls paralēli paaugstinātajam $Psis$ (Laukkanen & Kurl 2012). Tā kā $Psis$ ir tieši atkarīgs no SMT , tad šajā gadījumā paaugstināto $Psis_{peak}$ IPC ietekmē (10. attēls) visticamāk var skaidrot ar reizē palielinātu SMT_{peak} (9.attēls).

Atlētiem ir vērojams augstāks $Psis_{peak}$ salīdzinājumā ar mazaktīviem cilvēkiem, un šis paaugstinājums ir saistīts ar uzlabotu fizisko spēju kapacitāti (Karjalainen et al. 1997). Pētījumā ar II tipa diabēta pacientiem paaugstinātais $Psis_{peak}$ tiek asociēts ar lielāku VO_{2peak} un maksimāli sasniegto slodzes intensitāti (Brassard et al. 2006). Tomēr, ņemot vērā, ka IPC palielina sistolisko asinsspiedienu augstā slodzes intensitātē, būtu jābūt uzmanīgiem, izmantojot šo manipulāciju personām ar hipertenziju un palielinātu asinsspiediena atbildes reakciju uz slodzi.

Tā kā šajā pētījumā IPC rezultātā uzlaboto aerobo kapacitāti var skaidrot ar palielinātu SMT_{peak} , tas norāda, ka IPC efekts ir ne tikai lokāls, bet arī sistēmisks. Par to, ka IPC efekts nav tikai lokāls, bet spēj ietekmēt arī citus orgānus, liecina vairāki klīniski pētījumi, kuros ekstremitāšu IPC pasargā citus orgānus no išēmijas-reperfūzijas bojājumiem (Hausenloy et al. 2016). Paralēli tam, arī fiziskas slodzes pētījumos ir konstatēts, ka IPC var ietekmēt attālinātus audus (Barbosa et al. 2015; Caru et al. 2016). Barbosa et al. konstatēja, ka kāju IPC samazina nogurumu, veicot slodzi ar rokas dinamometru (Barbosa et al. 2015). Caru et al. novēroja, ka kāju IPC var modulēt miokarda darbību slodzes laikā, konkrētāk, samazina Q-T intervālu, neietekmējot R-R intervālu (Caru et al. 2016).

4.6 Pētījuma praktiskā nozīmība

- Uzlabot atlētu darbaspējas augstas intensitātes slodzes laikā;
- Uzlabot cilvēku fiziskās darbaspējas, kam sliktāka tolerance pret fizisku slodzi ir pazemināta SMT dēļ;
- IPC pozitīvais efekts saglabājas arī tad, ja starp “īsto” testu un IPC ir veikta fiziska slodze. Tas ir īpaši nozīmīgi, ja IPC vēlamies pielietot praksē, jo atlēti starp startu un IPC noteikti vēl veiks iesildīšanos (Bailey et al. 2012b; Crisafulli et al. 2011);
- Tā kā pēdējā laikā tiek spekulēts, ka augstas intensitātes slodzei ir līdzīgs efekts kā IPC (Marongiu & Crisafulli 2014; Lalonde et al. 2015; Seeger et al. 2015), tad IPC pētījumi var kalpot ne tikai, lai noskaidrotu precīzus manipulācijas efektus un pilnveidotu šīs manipulācijas efektivitāti, bet arī, lai sekmētu jaunu metožu izstrādi.

4.7 Iespējamie pētījuma uzlabojumi

Pašlaik, lai pārbaudītu, vai iespējamie uzlabojumi no IPC ir radušies tikai placebo rezultātā, tiek izmantota manipulācijas, kas simulē IPC. PLACEBO testa variantos tiek izmantota līdzīga manipulācija kā IPC. Atšķirība ir, ka radītais spiediens manšetēs ir daudz mazāks. Visbiežāk PLACEBO testa variantos izmanto 10 vai 20 mmHg lielu spiedienu (Jean-St-Michel et al. 2011; Bailey et al. 2012a; McDonald et al. 2014; Cruz et al. 2015; Horiuchi et al. 2015; Caru et al. 2016). Nenoliedzami, pētāmā persona jūt lielu atšķirību starp manipulācijām, un intuitīvi var domāt, ka spēcīgāka manipulācija rada lielākus uzlabojumus. Lai šajā pētījumā varētu eliminēt PLACEBO iespējamo efektu, kā arī pārliecināties par IPC efekta esamību, būtu ieteicams tiem pašiem pētījuma dalībniekiem veikt atkārtotus testus, kas ļautu novērtēt, cik IPC radītais uzlabojums ir konstants.

IPC fizioloģiskās atbildes reakcijas un tolerance variē atkarībā no spiediena, ko izmanto išēmijas inducēšanai un ekstremitātēm (rokām vai kājām), uz kurām IPC tiek veikta (Sharma et al. 2014). Kā rezultātā nozīmīgi pētījumā būtu iekļaut arī testa variantus, kuros IPC veic rokām. Tas paralēli ļautu spriest ne tikai par atšķirīgām fizioloģiskām atbildēm uz IPC atkarībā no prekondicionētās ekstremitātes, bet par attālinātas IPC ietekmi uz aerobas slodzes parametriem, kas galvenokārt tiek veikta ar citām ekstremitātēm.

Kad veica IPC, asinsspiediens tika mērīts pirms un pēc IPC un katras reperfūzijas otrajā minūtē. Lai pilnvērtīgāk spriestu par IPC ietekmi uz arteriālo asinsspiedienu, varētu veikt nepārtrauktu asinsspiediena mērīšanu visu IPC laiku.

Lai novērotu, vai IPC sniedz arī kādus lokālus uzlabojumus kājās, pētījumā vajadzētu iekļaut mērījumus, kas ļauj noteikt asinsplūsmu, skābekļa piegādi un arteriovenoza starpību strādājošajos muskuļos.

Šajā pētījumā precīzi nav iespējams novērtēt, vai paaugstinātā maksimālā slodzes intensitāte un VO_2 peak IPC ietekmē ir radušies tieši uzlaboto aerobo spēju vai arī palielinātas tolerances pret nogurumu dēļ. Lai pārliecinātos, ka VO_2 peak atbilst VO_2 max, būtu nepieciešam veikt verifikācijas testu, kura laikā personai veiktu 105% no maksimālās slodzes intensitātes lielu slodzi līdz spēka izsīkumam (Nolan et al. 2014; Rossiter et al. 2006). Ja verifikācijas testa laikā sasniegtais VO_2 peak būtu vienāds ar inkrementālas slodzes testa laikā sasniegto VO_2 peak, tad mēs pārliecinoši varētu uzskatīt, ka VO_2 max tika sasniegts, jo tas atbilstu vienam no VO_2 max sasniegšanas principiem, ka pieaugot slodzes intensitātei vairs nepieaug VO_2 (Taylor et al. 1955).

SECINĀJUMI

1. Pētījuma rezultāti apstiprina hipotēzi, saskaņā ar kuru kāju išēmiskā perkondicionēšana pirms veloergometriskas slodzes uzlabo maksimālo aerobo kapacitāti, bet ne aerobās darbaspējas submaksimālas intensitātes slodzes laikā.
2. Išēmiskas prekondicionēšanas (IPC) atkārtotu išēmijas fāžu laikā ir konstatēta graduāla uztverto sāpju samazināšanās, kas, iespējams, liecina par aferento nervgaļu jutības samazināšanos.
3. IPC iespējas uzlabot fiziskās darbaspējas submaksimālas intensitātes slodzēs ir nelielas.
4. IPC pirms inkrementālas slodzes palielina maksimāli sasniegto skābekļa patēriņu un maksimāli sasniegto slodzes intensitāti, kas liecina par akūti uzlabotu aerobo spēju kapacitāti un palielinātu slodzes izturību.
5. Paaugstināts VO_2 peak IPC ietekmē, ir saistīts ar vienlaikus palielināto maksimālo sirds minūtes tilpumu un palielināto maksimāli sasniegto sistolisko asinsspiedienu, kas norāda, ka IPC var uzlabot aerobās darbaspējas, modulējot kardiovaskulārās sistēmas atbildes reakciju.

PATEICĪBAS

Izsaku vislielāko pateicību maģistra darba vadītājam Dr. biol., asoc. prof. Līgai Plakanei par mana darba vadīšanu un atbalstu visa maģistra darba izstrādes laikā.

Izsaku pateicību Martai Petrovscai par palīdzību datu ieguvē.

LITERATŪRAS SARAKSTS

Abete P., Ferrara N., Cacciatore F., Madrid A., Bianco S., Calabrese C., Napoli C., Scognamiglio P., Bollella O., Cioppa A., Longobardi G., Rengo F. 1997. Angina-induced protection against myocardial infarction in adult and elderly patients: A loss of preconditioning mechanism in the aging heart? – *Journal of the American College of Cardiology*, 30(4): 947–954.

Addison P.D., Neligan P.C., Ashrafpour H., Khan A., Zhong A., Moses M., Forrest C.R., Pang C.Y. 2003. Noninvasive remote ischemic preconditioning for global protection of skeletal muscle against infarction. – *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology*, 285(4): 1435–1443.

Aimo A.I., Borrelli C., Giannoni A., Pastormerlo L.E., Barison A., Mirizzi G., Emdin M., Passino C. 2015. Cardioprotection by remote ischemic conditioning: Mechanisms and clinical evidences. – *World J Cardiol.*, 7(10): 621-32.

Ali Z.A., Callaghan C.J., Lim E., Ali A.A., Nouraei S.A., Akthar A.M., Boyle J.R., Varty K., Kharbanda R.K., Dutka D.P., Gaunt M.E. 2007. Remote ischemic preconditioning reduces myocardial and renal injury after elective abdominal aortic aneurysm repair: A randomized controlled trial. – *Circulation*, 116(1): 98–105.

Amann M. 2012. Significance of group III and IV muscle afferents for the endurance exercising human. - *Clin Exp Pharmacol Physiol.*, 39(9): 831–835.

Andreas M., Schmid A.I., Keilani M., Doberer D., Bartko J., Crevenna R., Moser E., Wolzt M. 2011. Effect of ischemic preconditioning in skeletal muscle measured by functional magnetic resonance imaging and spectroscopy: a randomized crossover trial. – *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, 13: 32.

Bailey T.G., Birk G.K., Cable N.T., Atkinson G., Green D.J., Jones H., Thijssen D.H. 2012a. Remote ischemic preconditioning prevents reduction in brachial artery flow-mediated dilation after strenuous exercise. – *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology*, 303(5): 533–538.

Bailey T.G., Jones H., Gregson W., Atkinson G., Cable N.T., Thijssen D.H. 2012b. Effect of ischemic preconditioning on lactate accumulation and running performance. – *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 44(11): 2084–2089.

Barbosa T.C., Machado A.C., Braz I.D., Fernandes I.A., Vianna L.C., Nobrega, A.C.L., Silva B.M. 2015. Remote ischemic preconditioning delays fatigue development during

handgrip exercise. – *Scandinavian Journal of Medicine and Science in Sports*, 25(3): 356–364.

Bell R.M., White S.K., Yellon D.M. 2014. Remote ischaemic conditioning: building evidence of efficacy. – *Eur Heart J.*, 35(3): 138-40.

Bentley D.J., Newell J., Bishop D. 2007. Incremental exercise test design and analysis: Implications for performance diagnostics in endurance athletes. – *Sports Medicine*, 37(7): 575–586.

Binder R.K., Wonisch M., Corra U., Cohen-Solal A., Vanhees L., Saner H., Schmid J.P. 2008. Methodological approach to the first and second lactate threshold in incremental cardiopulmonary exercise testing. – *European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation*, 15(6): 726–734.

Birk G.K., Dawson E.A., Batterham A.M., Atkinson G., Cable T., Thijssen, D.H.J., Green D.J. 2013. Effects of exercise intensity on flow mediated dilation in healthy humans. – *International Journal of Sports Medicine*, 34(5): 409–414.

Borg G. 1982. Psychophysical bases of perceived exertion. – *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 14(5): 377–381.

Brassard P., Ferland A., Gaudreault V., Bonneville N., Jobin J., Poirier P. 2006. Elevated peak exercise systolic blood pressure is not associated with reduced exercise capacity in subjects with Type 2 diabetes. – *Journal of Applied Physiology*, 101(3), 893–897.

Caru M., Lalonde F., Gravel H., Daigle C., Tournoux F., Jacquemet V., Curnier D. 2016. Remote ischaemic preconditioning shortens QT intervals during exercise in healthy subjects. – *European Journal of Sport Science*, 8:1-9.

Cheung M.M., Kharbanda R.K., Konstantinov I.E., Shimizu M., Frndova H., Li J., Holtby H.M., Cox P.N., Smallhorn J.F., Van Arsdell G.S., Redington A.N. 2006. Randomized Controlled Trial of the Effects of Remote Ischemic Preconditioning on Children Undergoing Cardiac Surgery. First Clinical Application in Humans. – *Journal of the American College of Cardiology*, 47(11): 2277–2282.

Clevidence M.W., Mowery R.E., Kushnick M.R. 2012. The effects of ischemic preconditioning on aerobic and anaerobic variables associated with submaximal cycling performance. – *European Journal of Applied Physiology* 112(10): 3649–3654.

Crisafulli A., Tangianu F., Tocco F., Concu A., Mameli O., Mulliri G., Caria M.A. 2011. Ischemic preconditioning of the muscle improves maximal exercise performance but not maximal oxygen uptake in humans. – *Journal of Applied Physiology*, 111(2): 530–536.

Crisafulli A., Mancardi D., Marongiu E., Rastaldo R., Penna C., Pagliaro P. 2015. Preconditioning cardioprotection and exercise performance : a radical point of view. – *Sport Sciences for Health*, 11(2): 137–151.

Cruz R.S., de Aguiar R.A., Turnes T., Pereira K.L., Caputo F. 2015. Effects of ischemic preconditioning on maximal constant-load cycling performance. – *Journal of Applied Physiology*, 119(9): 961–967.

Cui, H., Kong, Y., & Zhang, H. 2012. Oxidative Stress, Mitochondrial Dysfunction, and Aging. – *Journal of Signal Transduction*, 2012:646354.

Dawson E.A., Whyte G.P., Black M.A., Jones H., Hopkins N., Oxborough D., Gaze D., Shave R.E., Wilson M., George K.P., Green D.J. 2008. Changes in vascular and cardiac function after prolonged strenuous exercise in humans. – *Journal of Applied Physiology*, 105(5): 1562–1568.

Day J.R., Rossiter H.B., Coats E.M., Skasick A., Whipp B.J. 2003. The maximally attainable VO₂ during exercise in humans: the peak vs. maximum issue. – *Journal of Applied Physiology*, 95(5): 1901–1907.

de Groot P.C., Thijssen D.H., Sanchez M., Ellenkamp R., Hopman M.T. 2010. Ischemic preconditioning improves maximal performance in humans. – *European Journal of Applied Physiology*, 108(1): 141–146.

Dickson E.W., Reinhardt C.P., Renzi F.P., Becker R.C., Porcaro W.A., Heard S.O. 1999. Ischemic preconditioning may be transferable via whole blood transfusion: Preliminary evidence. – *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, 8(2): 123–129.

Donato M., Buchholz B., Rodríguez M., Pérez V., Inserte J., García-Dorado D., Gelpi R.J. 2013. Role of the parasympathetic nervous system in cardioprotection by remote hindlimb ischaemic preconditioning. – *Exp. Physiol.*, 98(2):425-34.

Engbersen R., Riksen, N. P., Mol, M. J., Bravenboer, B., Boerman, O. C., Meijer, P., Oyen W.J.G., Tack C., Rongen G.A., Smits, P. 2012. Improved resistance to ischemia and reperfusion, but impaired protection by ischemic preconditioning in patients with type 1 diabetes mellitus: a pilot study. – *Cardiovascular Diabetology*, 11: 124.

Ferdinandy P., Schulz R., Baxter G.F. 2007. Interaction of cardiovascular risk factors with myocardial ischemia/reperfusion injury, preconditioning, and postconditioning. – *Pharmacological Reviews*, 59(4): 418–458.

Foster G.P., Westerdahl D.E., Foster L.A., Hsu J.V., Anholm J.D. 2011. Ischemic preconditioning of the lower extremity attenuates the normal hypoxic increase in pulmonary artery systolic pressure. – *Respiratory Physiology and Neurobiology*, 179(2-3): 248–253.

Fredholm B.B., Bättig K., Holmén J., Nehlig A., Zvartau E.E. 1999. Actions of caffeine in the brain with special reference to factors that contribute to its widespread use. – *Pharmacological Reviews*, 51(1): 83–133.

Gho B.C., Schoemaker R.G., van den Doel M.A., Duncker D.J., Verdouw P.D. 1996. Myocardial protection by brief ischemia in noncardiac tissue. – *Circulation*, 94(9): 2193–2200.

Hausenloy D.J., Mwamure P.K., Venugopal V., Harris J., Barnard M., Grundy E., Ashley E., Vichare S., Di Salvo C., Kolvekar S., Hayward M., Keogh B., MacAllister R.J., Yellon D.M. 2007. Effect of remote ischaemic preconditioning on myocardial injury in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery: a randomised controlled trial. – *Lancet*, 370(9587): 575–579.

Hausenloy D.J., Candilio L., Evans R., Ariti C., Jenkins D.P., Kolvekar S., Knight R., Kunst G., Laing C., Nicholas J., Pepper J., Robertson S., Xenou M., Clayton T., Yellon D.M. 2015. Remote Ischemic Preconditioning and Outcomes of Cardiac Surgery. – *The New England Journal of Medicine*, 373(15): 1408–17.

Hausenloy, D.J., Yellon, D.M. 2016. Ischaemic conditioning and reperfusion injury. – *Nature Reviews Cardiology*, 13(4): 193–209.

Heusch G. 2015. Molecular basis of cardioprotection signal transduction in ischemic pre-, post-, and remote conditioning. – *Circulation Research*, 116(4): 674–699.

Hittinger E.A., Maher J.L., Nash M.S., Perry A.C., Signorile J.F., Kressler J., Jacobs K.A. 2015. Ischemic preconditioning does not improve peak exercise capacity at sea level or simulated high altitude in trained male cyclists. – *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*, 40(1): 65–71.

Horiuchi M., Endo J., Thijssen D.H.J. 2015. Impact of ischemic preconditioning on functional sympatholysis during handgrip exercise in humans. – *Physiological Reports*, 3(2): 12304–12304.

Incognito A.V., Burr J.F., Millar P.J. 2016. The Effects of Ischemic Preconditioning on Human Exercise Performance. – *Sports Medicine*, 46(4): 531–544.

Issekutz, B., Birkhead N.C., Rodahl K. 1962. Use of respiratory quotients in assessment of aerobic work capacity. – *Journal of Applied Physiology*, 17(1): 47–50.

Jean-St-Michel E., Manlhiot C., Li J., Tropak M., Michelsen M.M., Schmidt M.R., McCrindle B.W., Wells G.D., Redington A.N. 2011. Remote preconditioning improves maximal performance in highly trained athletes. – *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 43(7): 1280–1286.

Jensen H.A., Loukogeorgakis S., Yannopoulos F., Rimpiläinen E., Petzold A., Tuominen H., Lepola P., Macallister R.J., Deanfield J.E., Mäkelä T., Alestalo K., Kiviluoma K., Anttila V., Tsang V., Juvonen T. 2011. Remote ischemic preconditioning protects the brain against injury after hypothermic circulatory arrest. – *Circulation*, 123(7): 714–721.

Karjalainen J., Mäntysaari M., Viitasalo M., Kujala U. 1997. Left ventricular mass, geometry, and filling in endurance athletes: association with exercise blood pressure. – *Journal of Applied Physiology*, 82(2): 531–7.

Keller D.M., Ogoh S., Greene S., Olivencia-Yurvati A., Raven P.B. 2004. Inhibition of KATP channel activity augments baroreflex-mediated vasoconstriction in exercising human skeletal muscle. – *The Journal of Physiology*, 561(Pt 1): 273–282.

Kharbanda R.K., Mortensen U.M., White P.A., Kristiansen S.B., Schmidt M.R., Hoschtitzky J.A., Vogel M., Sorensen K., Redington A.N., MacAllister R. 2002. Transient limb ischemia induces remote ischemic preconditioning in vivo. – *Circulation*, 106(23): 2881–2883.

Kido K., Suga T., Tanaka D., Honjo T., Homma T., Fujita S., Hamaoka T., Isaka T. 2015. Ischemic preconditioning accelerates muscle deoxygenation dynamics and enhances exercise endurance during the work-to-work test. – *Physiological Reports*, 3(5): 12395e.

Kjeld T., Rasmussen M.R., Jattu T., Nielsen H.B., Secher N.H. 2014. Ischemic preconditioning of one forearm enhances static and dynamic apnea. – *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 46(1): 151–155.

Koch S., Katsnelson M., Dong C., Perez-Pinzon M. 2011. Remote ischemic limb preconditioning after subarachnoid hemorrhage: A phase Ib study of safety and feasibility. – *Stroke*, 42(5): 1387–1391.

Koch S., Della-Morte D., Dave K.R., Sacco R.L., Perez-Pinzon M.A. 2014. Biomarkers for ischemic preconditioning: finding the responders. – *J Cereb Blood Flow Metab*, 34(6): 933–41.

Kuzuya T., Hoshida S., Yamashita N., Fuji H., Oe H., Hori M., Kamada T., Tada M. 1993. Delayed Effects of Sublethal Ischemia on the Acquisition of Tolerance to Ischemia. – *Circulation Research*, 72(6): 1293–1299.

Lalonde F., Poirier P., Sylvestre M.P., Arvisais D., Curnier D. 2015. Exercise-induced ischemic preconditioning detected by sequential exercise stress tests: a meta-analysis. – *European Journal of Preventive Cardiology*, 22(1): 100–112.

Laukkanen J.A., Kurl S. 2012. Blood pressure responses during exercise testing-is up best for prognosis? – *Annals of Medicine*, 44(3): 218-224.

Li S., Ma C., Shao G., Esmail F., Hua Y., Jia L., Qin J., Ren C., Luo Y., Ding Y., Borlongan C.V., Ji X. 2015. Safety and feasibility of remote limb ischemic preconditioning in patients with unilateral middle cerebral artery stenosis and healthy volunteers. – *Cell Transplantation*, 24(9): 1901–1911.

Lim S.Y., Yellon D.M., Hausenloy D.J. 2010. The neural and humoral pathways in remote limb ischemic preconditioning. – *Basic Research in Cardiology*, 105(5): 651–655.

Lim, S., Hausenloy, D.J. 2012. Remote ischemic conditioning: From bench to bedside. – *Frontiers in Physiology*, 3(27): 1–11.

Lin L.N., Wang L.R., Wang W.T., Jin L.L., Zhao X.Y., Zheng L.P., Jin L.D., Jiang L.M., Xiong X.Q. 2010. Ischemic preconditioning attenuates pulmonary dysfunction after unilateral thigh tourniquet-induced ischemia-reperfusion. – *Anesthesia and Analgesia*, 111(2): 539–543.

Loukogeorgakis S.P., Panagiotidou A.T., Broadhead M.W., Donald A., Deanfield J.E., MacAllister R.J. 2005. Remote ischemic preconditioning provides early and late protection against endothelial ischemia-reperfusion injury in humans: Role of the autonomic nervous system. – *Journal of the American College of Cardiology*, 46(3): 450–456.

Loukogeorgakis .S.P., Williams R., Panagiotidou A.T., Kolvekar S.K., Donald A., Cole T.J., Yellon D.M., Deanfield J.E., MacAllister R.J. 2007. Transient limb ischemia induces remote preconditioning and remote postconditioning in humans by a KATP channel-dependent mechanism. – *Circulation*, 116(12): 1386–1395.

Machado F.A., Kravchychyn A.C., Peserico C.S., da Silva D.F., Mezzaroba P.V. 2013. Incremental test design, peak “aerobic” running speed and endurance performance in runners. – *Journal of Science and Medicine in Sport*, 16(6): 577–582.

Marocolo M., da Mota G.R., Pelegrini V., Appell Coriolano H.J. 2015. Are the Beneficial Effects of Ischemic Preconditioning on Performance Partly a Placebo Effect? – *International Journal of Sports Medicine*, 36(10): 822–825.

Marongiu E., Crisafulli, A. 2014. Cardioprotection acquired through exercise: the role of ischemic preconditioning. – *Current Cardiology Reviews*, 10(4): 336–48.

Mayor F., Bilgin-Freiert A., Connolly M., Katsnelson M., Dusick J.R., Vespa P., Koch S., Gonzalez N.R. 2013. Effects of remote ischemic preconditioning on the coagulation profile of patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A case-control study. – *Neurosurgery*, 73(5): 808–815.

McDonald M.A., Braga J.R., Li J., Manlhiot C., Ross H.J., Redington A.N. 2014. A randomized pilot trial of remote ischemic preconditioning in heart failure with reduced ejection fraction. – *PloS ONE*, 9(9): e105361.

Midgley A.W., Bentley D.J., Luttikholt H., McNaughton L.R., Millet G.P. 2008. Challenging a Dogma of Does an Incremental Exercise Test for Valid VO₂ Determination Really Need to Last Between 8 and 12 Minutes? – *Sports Medicine*, 38(6): 441–447.

Murry C.E., Jennings R.B., Reimer K.A. 1986. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. – *Circulation*, 74(5): 1124–1136.

Myers J. 2003. Exercise and cardiovascular health. – *Circulation*, 107(1): 2–5.

Nobrega A.C.L., O’Leary D., Silva B.M., Marongiu E., Piepoli M. F., Crisafulli, A. 2014. Neural regulation of cardiovascular response to exercise: Role of central command and peripheral afferents. – *BioMed Research International*, 2014 (ID 478965), 20pp.

Nolan P.B., Beaven M.L., Dalleck L. 2014. Comparison of Intensities and Rest Periods for VO₂max Verification Testing Procedures. - *International Journal of Sports Medicine*, 35(12): 1024-1029.

Pang C.Y., Yang R.Z., Zhong A., Xu N., Boyd B., Forrest C.R. 1994. Acute ischaemic preconditioning protects against skeletal muscle infarction in the pig. – *Cardiovascular Research*, 28(9): 782–788.

Przyklenk K., Bauer B., Ovize M., Kloner R.A., Whittaker P. 1993. Regional Ischemic ‘ Preconditioning ’ Protects Remote Virgin Myocardium From Subsequent Sustained Coronary Occlusion. – *Circulation*, 8(3): 893–899.

Reimer K.A., Murry C.E., Yamasawa I., Hill M.L., Jennings R.B. 1986. Four brief periods of myocardial ischemia cause no cumulative ATP loss or necrosis. – *The American Journal of Physiology*, 251(6 Pt 2): 1306–1315.

Richardson R.S., Newcomer S.C., Noyszewski E.A. 2001. Skeletal muscle intracellular PO₂ assessed by myoglobin desaturation: response to graded exercise. – *Journal of Applied Physiology*, 91(6): 2679–2685.

Richardson R.S., Duteil S., Wary C., Wray D.W., Hoff J., Carlier P.G. 2006. Human skeletal muscle intracellular oxygenation: the impact of ambient oxygen availability. – *The Journal of Physiology*, 571(Pt 2), 415–424.

Riksen N.P., Smits P., Rongen G.A. 2004. Ischaemic preconditioning: from molecular characterisation to clinical application--part II. – *The Netherlands Journal of Medicine*, 62(11): 409–423.

Riksen N.P., Zhou Z., Oyen W.J., Jaspers R., Ramakers B.P., Brouwer R.M., Boerman O.C., Steinmetz N., Smits P., Rongen G.A. 2006. Caffeine Prevents Protection in Two Human Models of Ischemic Preconditioning. – *Journal of the American College of Cardiology*, 48(4): 700–707.

Rock-Willoughby J., Boardley D., Badenhop D.T., Tinkler J. 2013. Vigorous Exercise Mimics Remote Ischemic Preconditioning and Provides Benefit in Cardiac Rehabilitation Patients. – *Journal of Clinical & Experimental Cardiology*, 4:261.

Rossiter H.B., Kowalchuk J.M., Whipp B.J. 2006. A test to establish maximum O₂ uptake despite no plateau in the O₂ uptake response to ramp incremental exercise. – *Journal of Applied Physiology*, 100(3): 764–70.

Rourke B.O. 2000. Myocardial K_{ATP} Channels in Preconditioning. – *Circulation Research*, 87: 845–855.

Sarelius I., Pohl U. 2010. Control of muscle blood flow during exercise: local factors and integrative mechanisms, – *Acta Physiol (Oxf)*, 199(4): 349–365.

Seeger J.P., Lenting C.J., Schreuder T.H., Landman T.R., Cable N.T., Hopman M.T., Thijssen D.H. 2015. Interval exercise, but not endurance exercise, prevents endothelial ischemia-reperfusion injury in healthy subjects. – *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*, 308(4): 351–357.

Seeger J.P.H. 2016. Ischaemic preconditioning in exercise and disease : One size fits all ? Doctoral thesis. Nijmegen, Radboud University Nijmegen, 153 pp.

Sharma V., Cunniffe B., Verma A.P., Cardinale M., Yellon D. 2014. Characterization of acute ischemia-related physiological responses associated with remote ischemic preconditioning: a randomized controlled, crossover human study. – *Physiological Reports*, 2(11): 1–11.

Sharma V., Marsh R., Cunniffe B., Cardinale M., Yellon D.M., Davidson S.M. 2015. From Protecting the Heart to Improving Athletic Performance - the Benefits of Local and Remote Ischaemic Preconditioning. – *Cardiovascular Drugs and Therapy*, 29(6): 573–588.

Svedahl K., MacIntosh B. R. 2003. Anaerobic threshold: the concept and methods of measurement. – *Canadian Journal of Applied Physiology*, 28(2): 299–323.

Tanaka H., Monahan K.D., Seals D.R. 2001. Age-predicted maximal heart rate revisited. – *Journal of the American College of Cardiology*, 37(1): 153–156.

Taylor H., Henschel A., Buskirk E. 1955. Maximal oxygen intake as an objective measure of cardio-respiratory performance. – *Journal of Applied Physiology*, 8(1): 73–80.

Tocco F., Marongiu E., Ghiani G., Sanna I., Palazzolo G., Olla S., Pusceddu M., Sanna P., Corona F., Concu A., Crisafulli A. 2015. Muscle Ischemic Preconditioning does not Improve Performance during Self-Paced Exercise. – *Int J Sports Med*, 36(1): 9–15.

Tokish J. M., Kocher M. S., Hawkins R. J. 2004. Ergogenic aids: a review of basic science, performance, side effects, and status in sports. – *The American Journal of Sports Medicine*, 32(6): 1543–1553.

van den Munckhof I., Riksen N., Seeger J.P., Schreuder T.H., Borm G.F., Eijsvogels T.M., Hopman M.T., Rongen G.A., Thijssen D.H. 2013. Aging attenuates the protective effect of ischemic preconditioning against endothelial ischemia-reperfusion injury in humans. – *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology*, 304(12): 1727–32.

Wever K.E., Hooijmans C.R., Riksen N.P., Sterenborg T.B., Sena E.S., Ritskes-Hoitinga M., Warlé M.C. 2015. Determinants of the efficacy of cardiac ischemic preconditioning: A systematic review and meta-analysis of animal studies. – *Plos One*, 10(11): e0142021.

Yellon D.M., Downey J.M. 2003. Preconditioning the myocardium: from cellular physiology to clinical cardiology. – *Physiological Reviews*, 83(4): 1113–1151.

Zarbock A., Schmidt C., Van Aken H., Wempe C., Martens S., Zahn P.K., Wolf B., Goebel U., Schwer C.I., Rosenberger P., Haeberle H., Görlich D., Kellum J.A., Meersch M. 2015. Effect of Remote Ischemic Preconditioning on Kidney Injury Among High-Risk Patients Undergoing Cardiac Surgery. *JAMA*, 313(21): 2133-2141.

PIELIKUMS

Kāju išēmiskas prekondicionēšanas akūta ietekme uz darbaspējām inkrementālas veloergometriskas slodzes laikā

Pētījuma informācija tā dalībniekiem

Pētījuma mērķis

Išēmiskā prekondicionēšana ir manipulācija, kuras laikā intermitēti tiek pārtraukta asinsplūsma kādos no mērķaudiem. Šī pētījuma galvenais mērķis ir noskaidrot, kā kāju išēmiska prekondicionēšana neilgi pirms fiziskas slodzes ietekmē cilvēka darbaspējas fiziskas slodzes laikā.

Pētījuma norise

Pētījuma ietvaros Jums būs divas reizes jāapmeklē LU Bioloģijas fakultātes Cilvēku un dzīvnieku fizioloģijas katedras laboratorija. Viena apmeklējuma reize ilgs aptuveni divas stundas. Minimālais laiks starp apmeklējumiem ir četras dienas.

Veicamais slodzes testa protokols

Sākotnēji Jūs veiksiet pieaugošanas intensitātes veloergometriskas slodzes testu. Fiziska slodze sāksies nelielā intensitātē, un ik pēc 3 min tā tiks palielināta līdz brīdim, kad Jūs vairs nebūsiet spējīgs veikt atbilstošo slodzi.

Pēc šī testa sekos verifikācijas test, kas ļauj pārbaudīt, vai pieaugošanas intensitātes slodzes testa laikā detektētais maksimālais skābekļa patēriņš (VO_2max) tiešām ir Jūsu VO_2max . Testa laikā Jūs veiksiet 95% no maksimālas slodzes intensitātes lielu slodzi, cik vien ilgi tas būs iespējams.

Starpt pieaugošanas slodzes un verifikācijas testu būs 20 min garš atjaunošanās periods, kas sastāvēs no diviem etapiem – 8 min aktīvs atjaunošanās perioda, kura laikā zemākā intensitātē turpināsiet veikt veloergometrisku slodzi, un 12 min miera perioda.

Manipulācijas pirms slodzes testa protokola.

Vienā no apmeklējuma reizēm pirms slodzes testa tiks veikta kāju išēmiskā prekondicionēšana. Respektīvi, ap Jūsu augšstilbiem apliks manšetes un tajās paaugstinās spiedienu, tā lai pārtrauktu asins pieplūde kājās. Asins pieplūde kājās pārtrauks 5 min, kam sekos 5 min asinsrites atjaunošanas periods. Šāda procedūra tiks atkārtota trīs reizes.

Iespējamie riski

Īsa un kontrolēta asinsrites pārtraukšana kājās netiek saistīta ar būtiskiem veselības riskiem. Išemiskās prekondicionēšanas protokols, kas tiks izmantots šajā pētījumā, ir ticis izmantots arī citos pētījumos, un līdz šim nekāds veselību apdraudošs efekts nav novērots. Tomēr jāpiebilst, ka išēmiskās prekondicionēšana var sagādāt diskomfortu un nelielas sāpes.

Risks saistīts ar pieaugušas slodzes un verifikācijas testu ir aptuveni vienāds ar risku augstas intensitātes slodzes laikā. Tas tiek saistīts ar iespējamu ģībšanu, paaugstinātu asinsspiedienu, sirds aritmiju. Tomēr jāpiebilst, ka personām ar normālu veselību šādi gadījumi ir ļoti reti. Lai minimizētu risku, pētījuma laikā tiks monitorēta sirdsdarbības frekvence, arteriālais asinsspiediens un subjektīvi uztvertā slodzes piepūles intensitāte. Ja tiks novēroti jebkādi abnormāli parametri testa laikā, slodze tiks nekavējoties pārtraukta.

Kas jāievēro pirms ierašanās uz laboratoriju?

- Vienu dienu pirms testa neveikt augstas intensitātes slodzes
- Vien dienu pirms testa atturēties no alkohola lietošanas
- 12h pirms testa nelietot kofeīnu saturošus dzērienus
- 3h stundas pirms testa neēst, bet pirms šīm 3h ieturēt vieglu ēdienreizi
- Uz testu ierasties hidratētām
- Dienu pirms abām apmeklēšanas reizēm vēlams ieturēt līdzīgu diētu

Pētāmās personas ieguvumi:

Piedaloties šajā pētījumā tiks noteikti Jūsu aerobo darbaspēju parametri. Iegūtos datus Jūs turpmāk varēsiet izmantot savai treniņu programmas pilnveidei.

Datu aizsardzība un informācijas izmantošana:

Pētījumā tik apstrādāti un salīdzināti testa gaitā iegūtie dati. Jūsu identitāte un personīgā informācija netiks atklāta vai izpausta trešajām personām.

Jebkādus jautājumus, kas Jums rodas saistībā ar pētījumu un tajā izmantotajiem testiem, droši jautāji pētījuma vadītājam!



Pētījuma dalībnieka sniegtā informācija

Vārds _____

Uzvārds _____

Dzimšanas datums ____/____/____

Ķermeņa garums _____ (cm)

Ķermeņa masa _____ (kg)

Mob. _____

e-pasts _____

Vai pašlaik Tu lieto kādus medikamentus? Kādus?

Vai pašlaik Tu lieto kādus uztura bagātinātājus? Kādus?

Vai Tev ir paaugstināts asinsspiediens (sistoliskais asinsspiediens virs 140 mmHg, diastoliskais asinsspiediens virs 90 mmHg)?

Jā / Nē

Vai Tev ir diabēts?

Jā / Nē

Vai Tev ir kādas respiratorās slimības (piemēram, astma)?

Jā / Nē

Vai Tev ir paaugstināts holesterīna līmenis asinīs?

Jā / Nē

Vai Tev ir kādas kardiovaskulārās slimības?

Jā / Nē

Vai kādai personai Tavā ģimenē ir bijis infarkts?

Jā / Nē

Ja, jā, tad kādā vecumā?

Vai Tev pašlaik ir kādas balsta un kustību sistēmas (muskuļu, locītavu, kaulu)

traumas, kas varētu traucēt veikt šo testu?

Jā / Nē

Vai Tev pēdējā laikā ir bijušas sāpes krūtīs?

Jā / Nē

Vai esi piedzīvojis neraksturīgi lielu elpas trūkumu veicot mērenas

intensitātes slodzi (piemēram, kāpjot pa kāpnēm)?

Jā / Nē

Vai Tu esi stāvoklī?

Jā / Nē