

DOI: 10.15690/vramn626

О.С. Левченкова, В.Е. Новиков

Смоленский государственный медицинский университет, Смоленск, Российская Федерация

Возможности фармакологического прекондиционирования

В обзоре представлен анализ экспериментальных и клинических исследований об эффективности preconditioning как способа развития толерантности организма к последующей ишемии/гипоксии. Представлен поэтапный механизм развития ишемического preconditioning с подробной характеристикой основных этапов – триггерного, сигнального и эффекторного. Рассмотрены лекарственные средства, которые могли бы стимулировать запуск эндогенной метаболической адаптации. Показано, что индукторами preconditioning могут выступать лекарственные вещества из разных фармакологических групп: агонисты аденозиновых рецепторов, средства для ингаляционного наркоза, активаторы калиевых каналов, опиоидные анальгетики, антагонисты возбуждающих аминокислот, индукторы транскрипционных факторов, препараты эритропоэтина, ингибиторы митохондриальной поры, биофлавоноиды, лекарственные средства с антигипоксическим действием. Приведены примеры успешного preconditioning с помощью фармакологических агентов. Обсуждаются перспективы применения фармакологического preconditioning при ишемии мозга и миокарда.

Ключевые слова: preconditioning, фармакологическое preconditioning, антигипоксанты, гипоксия, ишемия.

(Для цитирования: Левченкова О.С., Новиков В.Е. Возможности фармакологического preconditioning. *Вестник РАМН.* 2016;71(1):16–24. doi: 10.15690/vramn626)

16

Введение

Преко́ндиционирование — термин, который возник для описания феномена метаболической адаптации организма или отдельных его органов (миокарда, головного мозга и др.) к гипоксии и/или ишемии, когда предварительное кратковременное повторяющееся воздействие потенциально вредным стимулом (снижение доставки кислорода к тканям) может увеличить клеточную устойчивость к последующей, более длительной и выраженной, гипоксии и/или ишемии. Преко́ндиционирование является своеобразной «тренировкой» организма, запускающей эндогенные механизмы адаптации к повреждающему фактору.

Наиболее изучены формы физического преко́ндиционирования — ишемическое и гипоксическое. Изначально действие преко́ндиционирования (ПреК) было выявлено для миокарда [1]. Оказалось, кратковременные атаки ишемии могут защитить сердце от повреждения в ходе дальнейшего более выраженного ишемического воздействия. Данный феномен был назван «ишемическое преко́ндиционирование» (ИПреК): в условиях повторного

обратимого кратковременного нарушения коронарного кровотока снижается риск развития инфаркта миокарда, но при его возникновении уменьшается зона некроза, а также вероятность появления аритмий, в том числе реперфузионных.

В кардиохирургии ПреК применяется в качестве способа кардиопротекции при операциях аортокоронарного шунтирования, где наиболее доступным методом стимулирования ИПреК является кратковременное наложение зажима на аорту за 1–2 мин до начала операции. Защитное действие ИПреК затем было показано на других экспериментальных моделях ишемии, в том числе при ишемии головного мозга [2]. Исследуется менее инвазивный вариант дистантного преко́ндиционирования, при котором чередование кратковременных эпизодов ишемии/реперфузии по отношению к одному органу (например, пережатие бедренной артерии) может оказать протекторное действие в отношении органа другой локализации (например, миокард) от более тяжелой ишемической атаки [1].

Гипоксическое преко́ндиционирование (ГПреК) имеет свое практическое отражение в гипоксических тре-

O.S. Levchenkova, V.E. Novikov

Smolensk State Medical University, Smolensk, Russian Federation

Possibilities of Pharmacological Preconditioning

The review is devoted to the experimental and clinical data analysis about the effectiveness of preconditioning as a method of organism's tolerance development to ischemia/hypoxia. Characteristics of the trigger, signaling and effector stages of the preconditioning mechanism are described. Medicinal agents which can stimulate processes of endogenous metabolic adaptation are discussed. As is shown in the review the role of inducers of preconditioning can play drugs from different pharmacological groups: adenosine receptor agonists, some agents for inhalation anesthesia, potassium channel activators, opioid analgesics, antagonists of excitatory amino acids, inducers of transcription factors, drugs of erythropoietin, inhibitors of the mitochondrial pore, bioflavonoids, drugs with antihypoxic action. Examples of successful preconditioning with help of pharmacological agents are presented. The prospects of pharmacological preconditioning usage in cerebral ischemia and myocardial infarction are discussed in the article.

Key words: preconditioning, pharmacological preconditioning, antihypoxants, hypoxia, ischemia.

(For citation: Levchenkova OS, Novikov VE. Possibilities of Pharmacological Preconditioning. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2016;71(1):16–24. doi: 10.15690/vramn626)

нировках организма. Разработаны различные методики интервальной гипоксической гиперкапнической тренировки, созданы аппараты-гипоксикаторы, используются барокамеры и гипобарическая гипоксия [3].

Поиск оптимального способа ПреК постоянно продолжается. С одной стороны, ни одно лекарственное средство не дает столь выраженного эффекта в уменьшении зоны некроза в мозге и размера инфаркта в миокарде, как в случае ИПреК [4]. С другой стороны, зная патогенетические звенья ПреК, можно создавать или применять уже известные лекарственные средства для стимулирования и/или продления эффекта ПреК, т.е. использовать фармакологическое прекондиционирование (ФармПреК). С практической точки зрения, этот метод удобнее в сравнении с инвазивным ишемическим прекондиционированием или гипоксическим, который требует специального оборудования и доступен не всем пациентам.

Запуск эндогенных механизмов адаптации к последующей ишемии/гипоксии возможен с помощью лекарственных веществ из разных фармакологических групп, в том числе веществ, обладающих антигипоксическим действием и повышающих устойчивость организма к гипоксии/ишемии. Несмотря на огромное количество публикаций, посвященных проблеме антигипоксантов и их применения, до сих пор остаются дискуссионными некоторые положения о механизме их действия. Доказа-

но их влияние на ряд эффекторных мишеней, таких как митохондриальные ферментные комплексы для антигипоксантов прямого энергизирующего действия. Для многих из них продемонстрирована способность снижать энергопотребление организма. Однако триггерный этап действия фармакологических корректоров гипоксии остается открытым.

Механизм развития прекондиционирования

В механизме развития ПреК выделяют 3 этапа — триггерный, внутриклеточной передачи сигнала за счет активации киназных путей и эффекторный.

Этапы механизма развития ПреК описаны на модели ИПреК, когда после кратковременных сублетальных ишемических эпизодов кардиомиоциты начинают выделять определенные вещества-триггеры, которые делят на 2 группы — рецепторзависимые и рецепторнезависимые [2].

Триггерный этап. Роль триггеров в прекондиционировании в разное время была показана для аденозина, опиоидов, брадикинина. Кроме того, к рецепторзависимым триггерам относят норадреналин и ацетилхолин, инициирующие процесс ПреК путем активации специфических рецепторов на мембране клеток, в частности кардиомиоцитов (рис.).

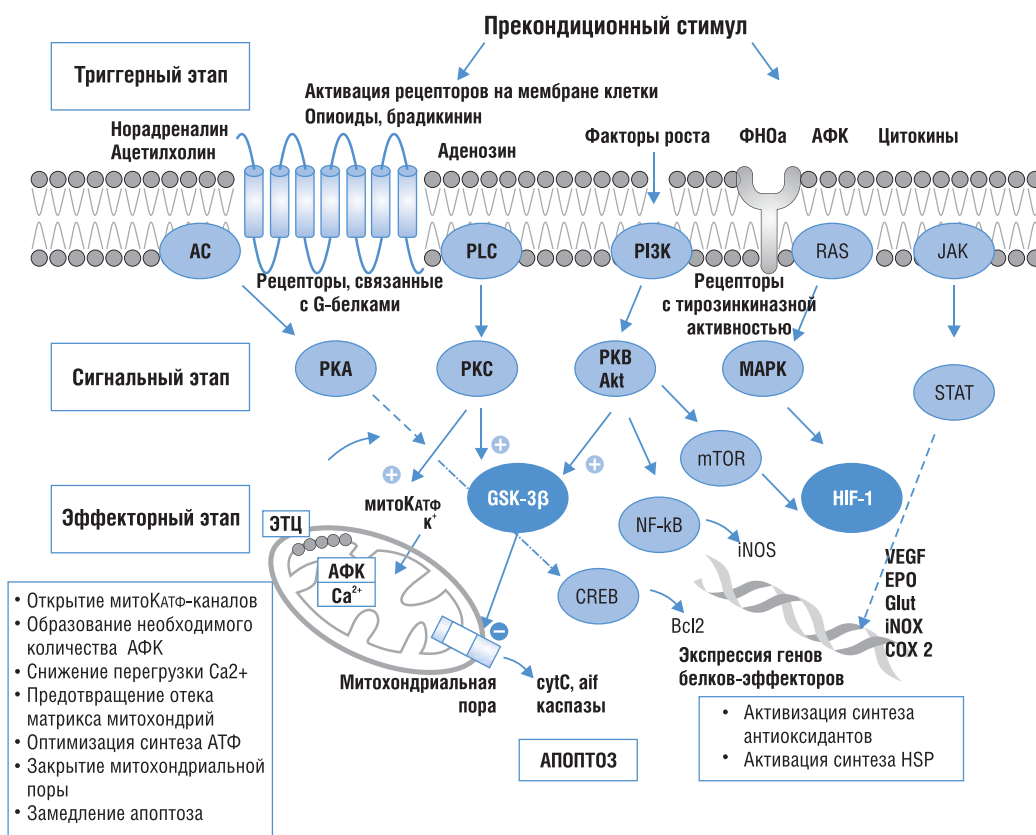


Рис. Механизм развития прекондиционирования

Примечание. АФК — активные формы кислорода, ФНО-α — фактор некроза опухоли альфа, ЭТЦ — электронная транспортная цепь, митоКатФ — митохондриальные АТФ-зависимые калиевые каналы, АС — аденилатциклаза, PKA — протеинкиназа А, PLC — фосфолипаза С, PKC — протеинкиназа С, PI3K — фосфатидилинозитол-3-киназа, PKB(Akt) — протеинкиназа В, RAS — мембраносвязанные белки, участвующие в передаче сигнала Ras-MAPK-сигнального пути, MAPK — митогенактивируемые киназы, mTOR — протеинкиназа (с англ. — мишень рапамицина у млекопитающих), NF-κB — ядерный фактор каппа-би, GSK-3β — киназа гликогенсинтазы-3бета, HIF-1 — гипоксией индуцированный фактор-1, VEGF — фактор роста эндотелия сосудов, EPO — эритропоэтин, Glut — транспортер глюкозы, iNOS — индуцибельная NO-синтаза, COX 2 — циклооксигеназа 2, HSP — белки теплового шока, CREB — цАМФ-зависимый транскрипционный фактор, Bcl2 — антиапоптотический внутриклеточный белковый фактор, cytC — цитохром С, Aif — апоптозиницирующий фактор, JAK — янус-киназа, STAT — трансдуктор сигнала и активатор транскрипции.

Рецепторнезависимыми триггерами могут служить активные формы кислорода (АФК), оксид азота (NO), ионы кальция, фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α), интерлейкин (ИЛ) 1бета, ИЛ 2 и др. Среди АФК роль внутриклеточных мессенджеров в ПреК могут выполнять супероксид анион-радикал, перекись водорода, гидроксильный радикал. С одной стороны, ИПреК усиливает продукцию АФК (неповреждающие дозы). С другой стороны, ПреК препятствует свободнорадикальному повреждению сердца во время ишемии-реперфузии [5]. Физиологическое значение неповреждающих доз АФК связывают с открытием калиевых каналов в митохондриях, увеличением образования аденозина, который вызывает расширение коронарных сосудов.

Сигнальный этап. Передача сигнала от рецепторов к клеточным мишеням осуществляется системой медиаторов ферментативной природы, к которым относятся протеинкиназа С, протеинкиназа В (Akt), фосфатидилинозитол-3-киназа (PI3K), тирозинкиназа, митогенактивируемые протеинкиназы (МАРК), киназа, регулируемая внеклеточными сигналами (ERK). В передаче прекондиционного стимула показана роль различных изоформ NO-синтазы [6].

Триггер аденозин запускает активацию протеинкиназы С, предварительно влияя на фосфолипазы, а такие триггеры, как опиоиды и брадикинин, запускают сигнальные каскады с участием протеинкиназы А, протеинкиназы В (Akt), PI3K и пр.

Передавать сигнал к эффекторам ПреК может ряд транскрипционных факторов, в частности белок-активатор 1 (AP1), цАМФ-зависимый связывающий белок (CREB), ядерный транскрипционный фактор κ B (NF- κ B), гипоксией индуцированный фактор-1 α (HIF-1 α). Так, HIF-1 α исследователи уделяют большое внимание как ключевому фактору в формировании адаптации клетки к гипоксии [7], поскольку он запускает экспрессию целого ряда генов. Происходит повышение интенсивности синтеза ферментов гликолиза, экспрессии мембранных транспортеров глюкозы, генов эритропоэтина, фактора роста эндотелия сосудов. HIF-1 α регулирует экспрессию генов, участвующих в обмене железа, регуляции сосудистого тонуса, клеточной пролиферации, апоптоза и пр. Кроме того, генами, зависящими от HIF-1 α , можно назвать гены индуцибельной NO-синтазы и циклооксигеназы второго типа, которые улучшают кровоток за счет вазодилатирующих свойств. ПреК стимулирует образование в митохондриях неповреждающих доз АФК, которые могут угнетать активность пролилгидроксилазы, а следовательно, предупреждать протеасомную деградацию HIF-1 α [6].

Эффекторный этап. ПреК заключается в регуляции экспрессии генов тех белков, которые позволяют клеткам выжить при последующей более тяжелой ишемии, а также в ходе постишемической реперфузии [6]. К такого рода механизмов относят активацию митохондриальных АТФ-зависимых калиевых каналов (миток_{АТФ}), NO-синтазы, стабилизацию энергетического обмена клетки, подавление образования повреждающих концентраций активных форм кислорода и азота, увеличение синтеза стресс-белков теплового шока и антиоксидантных белков (супероксиддисмутазы, тиоредоксина), а также ингибирование постишемического воспаления, изменения регионарного кровотока, ослабление эксайтотоксичности для нейронов [8, 9].

Многие эффекторные механизмы направлены на нормализацию функции митохондрий, ослабление внутримитохондриальной перегрузки ионами кальция,

снижение проницаемости митохондриальной мембраны, подавление митохондриальных механизмов запуска апоптоза, а также стимуляцию окислительного фосфорилирования.

По мнению некоторых авторов, главной причиной эффекта ПреК является интенсификация коллатерального кровотока. Лекарственные средства, имитирующие ПреК, оказывают этот эффект не за счет влияния на синтез АТФ, особенно при переходе на анаэробный гликолиз, а за счет усиления кровообращения в сердце или в мозге, что в свою очередь должно подтверждаться данными по увеличению напряжения кислорода в соответствующих тканях [10]. С этой целью рекомендуется оценивать физиологическое состояние головного мозга или сердца, для чего необходимо измерять уровень потребления кислорода мозгом или сердцем после прекондиционных стимулов.

Одним из конечных эффекторов ПреК является митохондриальная пора [11]. Активация рецепторных тирозинкиназ или определенных рецепторов, ассоциированных с G-белком, приводит к защитному эффекту путем ингибирования киназы гликогенсинтазы-3бета (GSK-3 β) за счет путей, в которые вовлечены протеинкиназа В и mTOR, протеинкиназа С или протеинкиназа А. Данные сигнальные пути сходятся на GSK-3 β , принимающей участие в проницаемости митохондриальных мембран. В случае блокады GSK-3 β митохондриальная пора не открывается, через нее не выходят проапоптотические белки, в результате чего предупреждается апоптоз клетки [12].

Увеличение проницаемости митохондриальных пор связывают не столько с периодом собственно ишемии, когда пора может быть еще закрыта, сколько с периодом восстановления кровотока в тканях [4].

В развитии ПреК принято выделять 2 периода:

- 1) ранний (срочной адаптации) — защищает организм от повреждения в интервале от нескольких минут до 2 ч; для него характерны изменения внутриклеточного метаболизма, возникающие в результате посттранскрипционной модификации регуляторных белков;
- 2) поздний (отсроченный, долгосрочной адаптации) — развивается приблизительно через 24 ч от начала действия причинного фактора, длится около 48–72 ч и более, является следствием синтеза белков *de novo* [6].

Фармакологический запуск прекондиционирования

На сегодняшний день ФармПреК имеет свое научное развитие и среди отечественных ученых, но в большей мере разработка метода получила за рубежом. Прекондиционные свойства показаны для веществ из разных фармакологических групп: например, для производных аденозина, эритропоэтина, активаторов калиевых каналов, опиоидных анальгетиков, ряда ингаляционных анестетиков и др. Отдельными исследователями показана возможность ФармПреК с помощью мексидола, L-карнитина, флавоноидов и др. [13–15].

Использование фармакологических препаратов для инициации ПреК позволяет существенно улучшить профилактику и лечение прежде всего ишемической болезни сердца и ишемического инсульта. Препараты, инициирующие ПреК, усиливают какой-либо этап его развития.

Агонисты аденозиновых рецепторов. Аденозин является одним из основных триггеров ПреК. Именно поэтому препараты аденозина (аденозинмонофосфат, на-

триевая соль аденозинтрифосфата и пр.) представляются перспективными лекарственными средствами с целью кардиопротекции, основанной на феномене ПреК [2]. Внутривенная инфузия или интракоронарное введение аденозина оказывают инфарктулимитирующий эффект и способствуют более полному восстановлению коронарного кровотока после чрескожного коронарного вмешательства наряду с тромболитической терапией [16]. Аденозин оказывает протекторные эффекты при ишемии, только если его применяют до реперфузии. Какие подтипы аденозиновых рецепторов (A1, A2a, A2b) следует активировать для повышения устойчивости сердца к реперфузионным повреждениям, пока однозначно не установлено. Для препарата характерен также гипотензивный эффект, что может служить недостатком для некоторых пациентов [17].

Средства для ингаляционного наркоза. Галогенсодержащие средства для ингаляционного наркоза, такие как изофлуран, севофлуран, десфлуран, способствуют развитию эффекта ФармПреК миокарда [18]. Их эффективность показана как в эксперименте, так и в клинической практике, и заключается в уменьшении некроза миокарда, снижении уровня его маркеров, уменьшении числа реперфузионных аритмий. В механизме действия соединений продемонстрировано снижение поступления кальция в клетки, сохранение энергетических субстратов, предупреждение развития апоптоза и торможение окислительного стресса (увеличивается синтез антиоксидантных ферментов), активация митоK_{АТФ}-каналов.

Для изофлурана показано, что его использование в течение 2 ч за 24 ч до ишемии приводит к стабилизации и накоплению HIF-1 α , что может быть частично обусловлено сигнальным путем MAPK. Ингибирование фосфо-ERK1/2 (центральной MAP-киназы) частично отменяет индуцированные изофлураном накопление HIF-1 α и нейропротекцию. Изофлуран увеличивает уровень мРНК индуцибельной NO-синтазы [19, 20].

Ксенон — относительно новое ингаляционное средство для наркоза, для которого также показана возможность ПреК миокарда. Предварительное введение ксенона (опытной группе животных проводились 3 пятиминутных цикла вдыхания смеси 70% ксенона с 30% кислородом, чередующихся с 5-минутной комбинацией азота и кислорода) уменьшает размер инфаркта миокарда, фосфорилирует протеинкиназу B и GSK-3 β , ингибирует открытие митохондриальной поры, сохраняет функции митохондрий [21]. Кардиопротекторное действие ксенона также показано на изолированных митохондриях [22].

Активаторы калиевых каналов. Никорандил (2-никотиноиламидоэтилнитрат) оказывает эффект ФармПреК вследствие прямого действия на миокард за счет активации АТФ-зависимых калиевых каналов митохондрий. Будучи донатором NO и повышая его концентрацию как рецепторнезависимого триггера ПреК, никорандил улучшает микроциркуляцию в миокарде [1]. Никорандил может восстанавливать кардиопротекторный эффект ПреК у больных с сахарным диабетом 2-го типа и у пожилых пациентов с ишемической болезнью сердца после коронарной ангиопластики.

Кардиопротективные свойства никорандила, по крайней мере, частично обусловлены блокадой апоптоза, индуцированного стрессом эндоплазматического ретикула (ЭПР-стресс) через PI3K/Акт-пути. Никорандил значительно снижает размер инфаркта миокарда, ингибирует апоптоз и ЭПР-стресс, вызванные ишемией-реперфузией. Данный эффект отменяется при использовании туникамицина — индуктора ЭПР-стресса и вортманни-

на — ингибитора некоторых фосфатидилинозитол-3-киназ [23].

Обнаружен эффективный природный метаболический активатор митоK_{АТФ}-каналов — уридин-5'-дифосфат (УДФ). В качестве веществ, предупреждающих развитие гипоксии, были предложены предшественники УДФ — уридин и уридин-5'-монофосфат (УМФ). В экспериментальной работе продемонстрирована способность уридина и УМФ ограничивать зону инфаркта миокарда, нормализовывать содержание АТФ и креатинфосфата, соотношение антиокислительной/окислительной систем. Кардиопротекторный эффект уридина и УМФ нивелируются в случае предварительно введенного глибенкламида, что подтверждает важную роль митоK_{АТФ}-каналов в защите миокарда от ишемии [24].

Изучаются и другие активаторы калиевых каналов, такие как диазоксид, миноксидил, пинацидил и пр. Так, активатор митоK_{АТФ} иптакалин отличается тем, что обладает высокой способностью проникать через гематоэнцефалический барьер и действовать избирательно на сульфонилмочевинный рецептор SUR-2 типа калиевых каналов, не влияя на SUR-1 тип поджелудочной железы. Для иптакалина, взятого в качестве стимулятора ПреК, в эксперименте продемонстрирована нейропротекторная активность на модели гипобарического повреждения головного мозга у крыс [25].

Опиоидные анальгетики. Действуя на опиоидные рецепторы кардиомиоцитов, морфин (полный агонист опиоидных рецепторов), ремифентанил (селективный агонист мю-опиоидных рецепторов) и дельторфин II (селективный агонист дельта-рецепторов) способны уменьшать зону ишемического некроза миокарда, снижать уровень в крови маркера повреждения миокарда — МВ-фракции креатинфосфокиназы.

Показано, что содержание энкефалинов увеличивается в миокарде при коротких эпизодах ишемии-реперфузии, т.е. при ИПреК. При использовании блокаторов дельта- и каппа-опиоидных рецепторов положительное действие ИПреК нивелируется. Агонисты мю-, дельта1-, дельта2- и каппа1-опиоидных рецепторов имитируют кардиопротекторный эффект ПреК, поэтому эндогенные опиоидные пептиды рассматриваются в качестве триггеров ПреК. Для морфина в клиническом эксперименте показана способность предупреждать реперфузионные повреждения сердца [17].

Антагонисты возбуждающих аминокислот. Одним из механизмов защиты клеток, в частности нейронов, при ишемии-реперфузии служит повышение содержания тормозных нейротрансмиттеров с одновременным снижением уровня внеклеточного глутамата. Показано, аналог глутамата L-теанин (гамма-глутамилэтиламид) конкурентно блокирует глутаматные рецепторы, преимущественно AMPA, в меньшей степени NMDA. Введение L-теанина в дозе 1 мг/кг за 30 мин до транзитной окклюзии средней мозговой артерии уменьшает размер некроза головного мозга у крыс, оцениваемый через 48 ч после операции, и неврологический дефицит — через 1 сут после операции. Сочетание теанина и гипобарической гипоксии («подъем на высоту» 5000 м на 90 мин в течение 3 дней подряд) не приводит к дальнейшему усилению нейропротекторного эффекта [26].

Феномен эксайтотоксичности при ишемии головного мозга играет большую роль в формировании зоны некроза. Вместе с тем некоторые индукторы ИПреК вызывают умеренную стимуляцию NMDA-рецепторов глутаматом, что, как полагают, приводит к адаптации кальциевых каналов и уменьшению кальциевой перегрузки во время

последующей тяжелой ишемии. Кроме того, при стимуляции NMDA-рецепторов физиологическими концентрациями глутамата высвобождается мозговой нейротрофический фактор, активирующий тирозинкиназный каскад и NF- κ B, повышается экспрессия цитопротекторных белков, участвующих в позднем периоде ПреК [27].

При избыточной активации NMDA-рецепторов для ослабления эксайтотоксичности при ИПреК головного мозга происходит усиленное высвобождение γ -аминомасляной кислоты (ГАМК) из нейронов, стимуляция ГАМК-А и В рецепторов, снижение поступления ионов кальция в постсинаптический нейрон и высвобождения глутамата из пресинаптических окончаний [28].

Индукторы транскрипционных факторов. В качестве средств фармакологического ПреК могут оказаться перспективными индукторы транскрипционных факторов. Активно рассматриваются возможности применения индукторов HIF-1 α , особенно при острой предсказуемой ишемии миокарда, при операциях на сердце или сосудах (аортокоронарного шунтирования) или трансплантации органов. Среди них выделяют ингибиторы деградации и инактивации HIF-1 α и активаторы транскрипции и трансляции HIF-1 α [29].

Хелаторы железа, в частности дефероксамин, препятствуют HIF-1 α протеасомной деградации, что в итоге вызывает экспрессию генов, обеспечивающих выживание клетки в условиях гипоксии. Другой хелатор железа — диметилглюксалилглицин (DMOG) — в эксперименте проявил способность влиять на антиапоптотические пути, стимулировать неангиогенез с повышением количества клеток-предшественников костного мозга. Кроме того, DMOG положительно влияет на функцию эндотелиального и мышечного слоя сосудов на моделях ишемии-реперфузии сосудов [30].

Ингибиторы HIF-пролилгидроксилазы, например N-оксалил-2S-аланин, аналоги 2-оксоглутарата, стабилизируют HIF-1 α белок. Перорально используемый ингибитор пролилгидроксилазы GSK360A оказывает кардиопротекторное действие на модели ишемически-реперфузионных повреждений у мышей. Блокировать деградацию HIF-1 α можно с помощью некоторых пептидов например, PR39 индуцирует HIF-1 α путем ингибирования протеасомной деградации [29].

Кроме того, для стабилизации HIF-1 α используются короткие интерферирующие РНК (siRNA), понижающие экспрессию специфических генов. В частности, в эксперименте показана эффективность использования коротких РНК для выключения экспрессии гена пролилгидроксилазы (siPHD), что увеличивает транскрипционную активность HIF. Внутривентрикулярное введение siPHD2 мышам с ишемией-реперфузией миокарда обеспечивало улучшение роста сосудов в ишемизированных тканях [31].

Для активации HIF-1 α транскрипции и трансляции используются генно-инженерные средства: например, введение животным HIF1 α /VP16 (вектор вируса герпеса) увеличивает ангиогенез и уменьшает размеры инфаркта миокарда в эксперименте. Экспрессия HIF-1 α с использованием рекомбинантных аденовирусных векторов (например, AdCA5) защищает у крыс культуру кардиомиоцитов от ишемически-реперфузионных повреждений. Данные результаты свидетельствуют в пользу перспектив активаторов транскрипционного фактора HIF-1 α в качестве средств, инициирующих развитие ПреК, а следовательно, предупреждения повреждений при ишемии-реперфузии [29].

Препараты эритропоэтина. Возможно использование препаратов эритропоэтина для стимуляции ПреК. При-

менение рекомбинантного эритропоэтина в субэритропоэтических дозах для ФармПреК повышало выживаемость ишемизированных тканей. Эффекторным звеном в механизме реализации действия в зоне ишемии для эритропоэтина называют митоK_{ATФ}-каналы и биосинтез оксида азота. Так, в экспериментах на крысах введение эритропоэтина достоверно ограничивало зону некроза миокарда левого желудочка на модели коронароокклюзионного инфаркта миокарда. Введение животным блокатора калиевых каналов глибенкламида — неселективного блокатора NO-синтазы N-нитро-L-аргинин метилэфира (L-NAME) и селективного блокатора индуцибельной NO-синтазы аминогуанидина устраняло кардиопротекторное действие рекомбинантного эритропоэтина [32].

Ингибиторы митохондриальной поры. Все большее внимание уделяется веществам, влияющим на активность GSK-3 β — конечного фермента защитного киназного клеточного каскада, ингибирование которого приводит к торможению индукции митохондриальной поры.

Прямыми ингибиторами GSK-3 β являются соли лития. Лития карбонат, лития цитрат и другие соли лития известны как антимианиакальные средства, используемые в психиатрической практике. В последнее время интерес к солям лития возрос благодаря выявлению их способности оказывать нейро- и кардиопротекторное действие, в реализации которых одной из основных мишеней является киназа гликогенсинтазы-3бета. Однако узкая широта терапевтического действия солей лития считается одним из основных ограничений применения их в клинической практике. Тем не менее профилактическое применение лития уменьшает объем инфаркта мозга в условиях его фокальной и глобальной ишемии. На модели перекрытия средней мозговой артерии нитью (60 мин) внутривентрикулярное введение лития хлорида в дозе 3 ммоль/кг сразу после начала реперфузии уменьшало более чем в 2 раза зону ишемического поражения по данным магнитно-резонансной томографии и снижало неврологический дефицит у крыс. Проводится поиск оптимальных концентраций Li⁺ для лечения ишемических состояний с минимальным риском побочных и токсических эффектов [33].

В условиях экспериментальной ишемии почек у крыс изучено комбинированное использование лития хлорида с нитро-L-аргином (L-NAME, неселективный NOS-ингибитор) и/или индометацином (неселективный ингибитор ЦОГ). ПреК с помощью лития хлорида (внутрибрюшинно за 30 мин до ишемии) значительно снижало креатинин и мочевину в плазме крови, улучшало гистологическую картину в почках спустя 24 ч после реперфузии. Предварительное введение L-NAME полностью отменяло нефропротекторный эффект лития. Индометацин, напротив, значительно усиливал нефропротекторное действие лития хлорида. Совместное применение L-NAME и индометацина полностью отменяло нефропротекторный эффект лития. Приведенные данные свидетельствуют об участии NO и ЦОГ-системы в реализации прекодиционных свойств препаратов лития. Способность лития увеличивать толерантность почечной ткани к ишемически-реперфузионным повреждениям предполагает возможность его применения при трансплантации почек [34].

Способность ингибировать GSK-3 β в экспериментах на животных показана для митохондриально-адресованного антиоксиданта SkQR1, который проявляет нейропротекторный эффект. Его введение крысам до и после индукции фокальной ишемии головного мозга достоверно снижает объем ишемического повреждения и вызывает восстановление неврологического дефицита. SkQR1 также повышает содержание эритропоэтина [35].

Биофлавоноиды. Ресвератрол, как показано во многих работах, играет роль внутриклеточного антиоксиданта, обладает противовоспалительным эффектом (снижает активность ФНО- α и С-реактивного белка в плазме крови). Он индуцирует NO-синтазы, ангиогенез, стимулирует экспрессию гена *Sirtuin 1* (*SIRT1*). Показано, что активация *SIRT1* способствует защите кардиомиоцитов от ишемических повреждений, достоверно снижая апоптоз кардиомиоцитов в сравнении с контролем. С помощью метода полимеразно-цепной реакции было выявлено снижение экспрессии генов, отвечающих за выработку мозгового натрийуретического пептида, ядерного фактора NF- κ B2, тропонина и ФНО- α кардиомиоцитами *in vitro*. По мнению авторов, такой эффект полифенола может быть использован в кардиохирургии для предотвращения ишемических повреждений миокарда [36].

Ресвератрол участвует в активации сигнальных путей с участием NO, аденозинмонофосфатактивируемой киназы, митогенактивируемой протеинкиназы. Ресвератролиндуцированной нейропротекции способствуют белок Nrf2, поддержание митохондриального сопряжения (тканевого дыхания и фосфорилирования) и экспрессия антиоксидантных ферментов [37].

Предполагается также, что ресвератрол оказывает ФармПреК через PGC-1альфа — ключевой коактиватор семейства ядерных рецепторов, активируемых пролифераторами пероксисом (PPAR). При действии на транскрипционные факторы PGC-1альфа стимулирует формирование митохондрий, повышает активность системы антиокислительной защиты и пр. [36].

Такие биофлавоноиды, как кверцетин, гесперидин, рутин, относящиеся к активаторам митохондриального ферментного комплекса I, вводимые дважды за 36 ч до ишемии, значительно снижали зону ишемического инсульта у крыс на модели транзиторной окклюзии правой средней мозговой артерии. Повышение NO в сыворотке крови и индуцибельной NO-синтазы в головном мозге под действием флавоноидов выявлено в отсроченный период ПреК. Кверцетин, который, как оказывается, в условиях нормоксии активирует HIF-1 α в различных клеточных культурах, увеличивает экспрессию в них фактора роста эндотелия сосудов и глюкозного транспортера GLUT-1. Кверцетин блокирует фактор, ингибирующий HIF, аспарагинил гидроксилазу, которая инактивирует HIF-1 α в условиях нормоксии [31].

Лекарственные средства с антигипоксическим действием. Считается, что цитопротекторные свойства антигипоксантов непрямого энергизирующего действия, которые являются корректорами нарушений транспорта и окисления жирных кислот, могут быть связаны со стимуляцией феномена ПреК. Так, для триметазидина показано, что стволовые клетки на фоне его применения становились более устойчивыми к окислительному стрессу [2]. Кроме того, ПреК триметазидином обеспечивало дополнительную кардиопротекцию при операциях коронарного шунтирования у больных ишемической болезнью сердца в условиях ИПреК и фармакоологической кардиоплегии: наблюдалось снижение частоты развития послеоперационной острой сердечной недостаточности, снижение активности маркера повреждения миокарда — сердечного изофермента креатинфосфокиназы — в течение всего послеоперационного периода [38].

Метаболическим корректором является милдронат, который способствует переключению метаболизма со свободных жирных кислот как субстратов на окисление глюкозы. Милдронат увеличивает в организме уровень гамма-бутиробетаина, который может индуцировать об-

разование одного из триггеров ПреК — NO [39]. Милдронат оказывает кардиопротекторное действие при ишемии-реперфузии миокарда. При блокаде NO-синтазы, а также АТФ-зависимых калиевых каналов противоишемические эффекты милдроната устраняются.

Эффект ФармПреК установлен для L-карнитина на модели изолированного сердца крыс при его ишемии-реперфузии. Перфузию сердца L-карнитином проводили за 15 мин до ишемии и через 10 мин от ее начала [14]. Выявлен дозозависимый кардиопротекторный эффект, выражающийся в снижении размеров инфаркта миокарда и улучшении функций левого желудочка после реперфузии, снижении содержания гликогена и лактата в левом желудочке во время ишемии в сравнении с контролем.

Антигипоксант убихинон (Коэнзим Q10) проявляет свойства ингибитора открытия митохондриальной поры в миокарде животных в условиях ишемии-реперфузии. В экспериментах КоQ10 оказывал протекторное действие относительно кальцийиндуцированного набухания митохондрий: эффект был более выражен в условиях угнетения функционирования дыхательной цепи. Предполагается, что в структуре самой поры содержатся убихинонсвязывающие участки, регулируемые дыхательной цепью митохондрий. Механизм протекторного действия КоQ10 может еще заключаться в структурной перестройке компонентов-белков, входящих в состав митохондриальной поры. Таким образом, убихинон может оказывать свое антигипоксическое действие не только потому, что является кофактором в дыхательной цепи, но за счет собственных свойств ингибитора митохондриальной поры [40].

Дозозависимый эффект ПреК установлен для производных 3-гидроксипиридина [13]. Внутривенная инфузия 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцината (Мексидол) в дозе 50 мг/кг перед началом ишемии (коронароокклюзионный инфаркт миокарда) достоверно уменьшает размер инфаркта и уровень тропонина I. В дозе 100 мг/кг наблюдается, напротив, тенденция к увеличению размера инфаркта и повышению уровня маркеров повреждения миокарда. Такая инверсия защитного эффекта показана в эксперименте и для Эмоксипина. При внутривенном введении в ходе ишемии и после нее в дозе 10 мг/кг препарат обеспечивает достоверный инфарктимитирующий эффект, оцениваемый по уровню креатинфосфокиназы в плазме крови и размеру инфаркта. Увеличение дозы Эмоксипина до 40 мг/кг уже не сопровождается достоверным ограничением размера инфаркта [13].

Высокую эффективность при различных формах острой гипоксии проявляет амтизол (3,5-диамино-1,2,4-тиодиазол), рекомендованный в качестве средства сравнения при исследовании соединений с антигипоксическим действием. Амтизол снижает потребность организма в кислороде, поскольку ослабляет дыхательный контроль в тканях, увеличивает степень сопряжения окисления с фосфорилированием в дыхательной цепи митохондрий. При гипоксии амтизол поддерживает уровень креатинфосфата, АТФ, АДФ и АМФ во внутренних органах на уровне нормоксических значений. Введение амтизола приводит к появлению в отростках нейронов многочисленных митохондрий около зоны синаптических контактов, что, вероятно, усиливает энергообеспечение и облегчает синаптическую передачу [41]. Выявлена способность амтизола потенцировать эффект гипоксического ПреК. Сочетанное чередующееся использование амтизола и гипоксического фактора повышает продолжительность жизни мышей в условиях тяжелой гипобарической гипоксии как в ранний, так и в поздний период ПреК.

Такая же комбинация, т.е. чередующееся использование амтизола в дозе 25 мг/кг и умеренной гипобарической гипоксии в течение 6 дней, оказывает церебропротекторное действие при ишемии мозга, что проявляется увеличением выживаемости животных, уменьшением тяжести неврологического дефицита, положительной динамикой поведенческих реакций и наблюдается как в ранний (через 1 ч), так и поздний (через 48 ч) периоды моделирования ишемии [42].

Заключение

Использование эндогенных защитных ресурсов путем запуска феномена ПреК является перспективным научным направлением для формирования ишемической и гипоксической толерантности организма. Эффективность физических форм ПреК, особенно ИПреК, достаточно высока. Однако нельзя быть уверенным, что физический стимул, вызывающий ПреК, сам по себе не может оказать какое-либо повреждение тканей, что имеет решающее значение, так как использование ПреК в клинической практике возможно только в случае безопасности воздействия. Именно поэтому в качестве альтернативы физических форм ПреК или для усиления их действия активно изучается возможность использования лекарственных средств для инициации феномена ПреК.

Фармакологическое ПреК возможно с помощью лекарственных веществ из разных фармакологических групп и различного механизма действия, что объясняется многообразием метаболических путей и регуляторных факторов, принимающих участие в реакциях адаптации организма к воздействию гипоксии и ишемии. Сегодня ФармПреК уже используется в клинической практике. В кардиохирургии преимущественно используются ингаляционные анестетики, наркотические анальгетики, производные аденозина. В кардиологии и неврологии для профилактики инфаркта миокарда и ишемического инсульта необходимы совсем другие группы лекарственных средств. Огромный интерес в этом плане представляет изучение прекодиционных возможностей антигипоксантов, а также исследование их влияния на активность HIF-1 α , GSK-3 β . Активаторы HIF-1 α и генов, экспрес-

сия которых увеличивается при стабилизации HIF-1 α , запускают реакции адаптации к гипоксии.

Вместе с тем в настоящее время сложно определить в сравнительном аспекте фармакологических «лидеров», то есть средства, запускающие ПреК с минимальным количеством побочных эффектов и риском для организма. Сопоставить эффективность фармакологических средств не представляется возможным в силу различных экспериментальных моделей ишемии и гипоксии, в ходе которых оценивается эффективность ПреК, а также разных критериев морфологической и функциональной оценки. Для соединений, подтвердивших свою эффективность в качестве прекодиционных стимулов, необходимо тщательное изучение фармакокинетических показателей, зависимости между дозой вещества и его терапевтическим или токсическим эффектом, зависимости времени наступления действия и его продолжительности от дозы вводимого вещества и режима его применения. Выбор форм и средств для формирования феномена прекодиционирования остается актуальной медицинской проблемой. При проведении ФармПреК необходимо особенно тщательно учитывать все возможные взаимодействия лекарственных средств. В литературе имеются сведения о лекарственных веществах, способных ослаблять или полностью нивелировать эффект ПреК. Разработка эффективных схем ФармПреК дает возможность существенно улучшить профилактику и лечение многих заболеваний, проявляющихся состояниями гипоксии и ишемии.

Источники финансирования

Поисково-аналитическая работа по подготовке и публикации статьи проведена за счет личных средств членов авторского коллектива.

Конфликт интересов

Авторы подтверждают отсутствие явного и потенциальных конфликтов интересов, о которых необходимо сообщить.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ратманова А. Прекодиционирование миокарда: естественные механизмы кардиопротекции в норме и патологии // *Medicine Review*. – 2008. – Т.3. – №3. – С. 27–37. [Ratmanova A. Prekonditsionirovanie miokarda: estestvennye mekhanizmy kardioproteksii v norme i patologii. *Medicine Review*. 2008;3(3):27–37. (In Russ).]
2. Ватутин Н.Т., Калинин Н.В., Колесников В.С., Шевелек А.Н. Феномен прекодиционирования // *Сердце: Журнал для практикующих врачей*. – 2013. – №4. – С. 199–207. [Vatutin NT, Kalinkina NV, Kolesnikov VS, Shevelek AN. Fenomen prekonditsionirovaniya. *Serdtshe: Zhurnal dlya praktikuyushchikh vrachei*. 2013;4:199–207. (In Russ).]
3. Маслов Л.Н., Лишманов Ю.Б., Емельянова Т.В., и др. Гипоксическое прекодиционирование как новый подход к профилактике ишемических и реперфузионных повреждений головного мозга и сердца // *Ангиология и сосудистая хирургия*. – 2011. – Т. 17. – №3. – С. 27–36. [Maslov LN, Lishmanov YB, Emel'yanova TV, et al. Hypoxic preconditioning as novel approach to prophylaxis of ischemic and reperfusion damage of brain and heart. *Angiologiya i sosudistaya khirurgiya*. 2011;17(3):27–36. (In Russ).]
4. Лихванцев В.В., Мороз В.В., Гребенчиков О.А., и др. Ишемическое и фармакологическое прекодиционирование // *Общая реаниматология*. – 2012. – Т.8. – №1. – С. 61–66. [Likhvantsev VV, Moroz VV, Grebenchikov OA, et al. Ischemic and pharmacological preconditioning. *Obshchaya reanimatologiya*. 2012;8(1):61–66. (In Russ).]
5. Маслов Л.Н., Нарыжная Н.В., Подоксенов Ю.К., и др. Активные формы кислорода — триггеры и медиаторы повышения устойчивости сердца к действию ишемии-реперфузии // *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. – 2015. – Т.101. – №1. – С. 3–24. [Maslov LN, Naryzhnaya NV, Podoksenov YK, et al. Reactive oxygen species are triggers and mediators of an increase in cardiac tolerance to impact of ischemia-reperfusion. *Rossiiskii fiziologicheskii zhurnal im. I.M. Sechenova*. 2015;101(1):3–24. (In Russ).]
6. Шляхто Е.В., Баранцевич Е.Р., Щербак Н.С., Галагудза М.М. Молекулярные механизмы формирования ишемической толерантности головного мозга. Часть 1 // *Вестник РАМН*. – 2012. – Т.67. – №6. – С. 42–50. [Shlyakhto EV, Barantsevich ER, Shcherbak NS, Galagudza MM. Molecular mechanisms of

- development of cerebral tolerance to ischemia. Part 1. *Vestn Ross Akad Med Nauk.* 2012;67(6):42–50. (In Russ.) doi: 10.15690/vramn.v67i6.283.
7. Лукьянова Л.Д., Кирова Ю.И., Сукоян Г.В. Новое о сигнальных механизмах адаптации к гипоксии и их роли в системной регуляции // *Патогенез.* — 2011. — Т. 9. — №3. — С. 4–14. [Luk'yanova LD, Kirova YI, Sukoyan GV. Novel approaches to the understanding of signaling mechanisms of adaptation to hypoxia and its role in the systemic regulation of the body. *Patogenez.* 2011;9(3):4–14. (In Russ).]
 8. Самойлов М.О., Рыбникова Е.А., Чурилова А.В. Сигнальные молекулярные и гормональные механизмы формирования протективных эффектов гипоксического preconditionирования // *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* — 2012. — №3. — С. 3–10. [Samoilov MO, Rybnikova EA, Churilova AV. Signal molecular and hormonal mechanisms of formation of the hypoxic preconditioning protective effects. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya.* 2012;3:3–10. (In Russ).]
 9. Szewczyk A, Jarmuszkiewicz W, Kunz WS. Critical review mitochondrial potassium channels. *Life.* 2009;61(2):134–143.
 10. Иванов К.П. Критический обзор механизмов preconditionирования // *Вестник РАМН.* — 2013. — Т.68. — №4. — С. 58–62. [Ivanov KP. Critical review of preconditioning. *Vestn Ross Akad Med Nauk.* 2013;68(4):58–62. (In Russ.)] doi: 10.15690/vramn.v68i4.612.
 11. Левченкова О.С., Новиков В.Е., Пожилова Е.В. Митохондриальная пора как мишень фармакологического воздействия // *Вестник Смоленской государственной медицинской академии.* — 2014. — Т.13. — №4. — С. 24–33. [Levchenkova OS, Novikov VE, Pozhilova EV. Mitochondrial pore as a pharmacological target. *Vestnik Smolenskoi gosudarstvennoi meditsinskoi akademii.* 2014;13(4):24–33. (In Russ).]
 12. Juhaszova M, Zorov DB, Kim SH, et al. Glycogen synthase kinase-3 β mediates convergence of protection signaling to inhibit the mitochondrial permeability transition pore. *J Clin Invest.* 2004;113(11):1535–1549. doi: 10.1172/jci19906.
 13. Галагудза М.М., Сыренский А.В., Власов Т.Д., и др. Эффекты изолированного и комбинированного использования этилметилгидроксипиридина сукцината и ишемического preconditionирования на выраженность ишемического-реперфузионного повреждения миокарда у крыс // *Экспериментальная и клиническая фармакология.* — 2009. — Т.72. — №3. — С. 22–26. [Galagudza MM, Syrenskii AV, Vlasov TD, et al. Effects of individual and combined administration of ethylmethylhydroxypyridine succinate and ischemic preconditioning on ischemic-reperfusion myocardial injury in rats. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya.* 2009;72(3):22–26. (In Russ).]
 14. Najafi M, Javidnia A, Ghorbani-haghjo A, et al. Pharmacological preconditioning with L-carnitine: relevance to myocardial hemodynamic function and glycogen and lactate content. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences.* 2010;23(3):250–255.
 15. Wen JY, Chen ZW. Protective effect of pharmacological preconditioning of total flavones of abelmoschl manihot on cerebral ischemic reperfusion injury in rats. *Am J Chin Med.* 2007;35(4):653–661. doi: 10.1142/s0192415x07005144.
 16. Карпова Э.С., Котельникова Е.В., Лямина Н.П. Ишемическое preconditionирование и его кардиопротективный эффект в программах кардиореабилитации больных с ишемической болезнью сердца после чрезкожных коронарных вмешательств // *Российский кардиологический журнал.* — 2012. — Т.4. — №96. — С. 104–108. [Karpova ES, Kotel'nikova EV, Lyamina NP. Ischemic preconditioning and its cardioprotective effect in post-intervention cardiac rehabilitation programmes for patients with coronary heart disease. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal.* 2012;4(96):104–108. (In Russ).]
 17. Маслов Л.Н., Мрочек А.Г., Халиулин И.Г., и др. Перспективы применения агонистов аденозиновых и опиоидных рецепторов для предупреждения реперфузионных повреждений сердца. Анализ экспериментальных и клинических данных // *Вестник РАМН.* — 2014. — Т.69. №5–6. — С. 5–13. [Maslov LN, Mrochek AG, Khaliulin IG, et al. Perspective of use of agonists of adenosine and opioid receptors for prevention of reperfusion damages of heart. Analysis of experimental and clinical data. *Vestn Ross Akad Med Nauk.* 2014;69(5–6):5–13. (In Russ.)] doi: 10.15690/vramn.v69i5-6.1037.
 18. Задорожный М.В. Фармакологическое preconditionирование миокарда во время операций аортокоронарного шунтирования. Автореф. дис. ...канд. мед. наук. — М.; 2009. 26 с. [Zadorozhnyi MV. *Farmakologicheskoe preconditionirovanie miokarda vo vremya operatsii aortokoronarnogo shuntirovaniya.* [dissertation] Moscow; 2009. 26 p. (In Russ).]
 19. Li QF, Zhu YS, Jiang H. Isoflurane preconditioning activates HIF-1 α , iNOS and Erk1/2 and protects against oxygen-glucose deprivation neuronal injury. *Brain Research.* 2008;1245:26–35. doi: 10.1016/j.brainres.2008.09.069.
 20. Mellidis K, Ordodi V, Galatou E, et al. Activation of prosurvival signaling pathways during the memory phase of volatile anesthetic preconditioning in human myocardium: a pilot study. *Mol Cell Biochem.* 2014;388(1–2):195–201. doi: 10.1007/s11010-013-1910-5.
 21. Шишнева Е.В., Подоксенов Ю.К., Емельянова Т.В., и др. Оптимизация защиты головного мозга путем применения методики гипоксического preconditionирования и анестезии ксенонем у кардиохирургических пациентов // *Патология кровообращения и кардиохирургия.* — 2010. — №3. — С. 40–44. [Shishneva EV, Podoksenov YK, Emel'yanova TV, et al. Optimizatsiya zashchity golovnogo mozga putem primeneniya metodiki gipoksicheskogo preconditionirovaniya i anestezii ksenonom u kardiokhirurgicheskikh patsientov. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya.* 2010;3:40–44. (In Russ).]
 22. Mio Y, Shim YH, Richards E, et al. Xenon preconditioning: the role of prosurvival signaling, mitochondrial permeability transition and bioenergetics in rats. *Anesth Analg.* 2009;108(3):858–866. doi: 10.1213/ane.0b013e318192a520.
 23. Wu H, Ye M, Yang J, et al. Nicorandil protects the heart from ischemia/reperfusion injury by attenuating endoplasmic reticulum response-induced apoptosis through PI3K/Akt signaling pathway. *Cell Physiol Biochem.* 2015;35:2320–2332. doi: 10.1159/000374035.
 24. Миронова Г.Д., Шигаева М.И., Гриценко Е.Н., и др. Особенности работы митохондриального АТФ-зависимого калиевого канала у животных с разной толерантностью к гипоксии до и после курсовой гипоксической тренировки // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* — 2011. — Т.151. — №1. — С. 30–36. [Mironova GD, Shigaeva MI, Gritsenko EN, et al. Osobennosti raboty mitokhondrial'nogo ATP-zavisimogo kalievogo kanala u zhivotnykh s raznoi tolerantnost'yu k gipoksii do i posle kursovoi gipoksicheskoi trenirovki. *Byulleten' eksperimental'noi biologii i meditsiny.* 2011;151(1):30–36. (In Russ).]
 25. Zhu HL, Luo WQ, Wang H. Iptakalim protects against hypoxic brain injury through multiple pathways associated with ATP-sensitive potassium channels. *Neuroscience.* 2008;157(4):884–894. doi: 10.1016/j.neuroscience.2008.09.033.
 26. Власов Т.Д., Старков А.В., Старовойт А.В., и др. Гипоксическое и фармакологическое preconditionирование как механизмы защиты при фокальной ишемии головного мозга крысы // *Региональное кровообращение и микроциркуляция.* — 2010. — №3. — С. 84–89. [Vlasov TD, Starkov AV, Starovoit AV, et al. Gipoksicheskoe i farmakologicheskoe preconditionirovanie kak mekhanizmy zashity pri fokal'noi ishemii golovnogo mozga krysy. *Regionaemoe krovoobrashchenie i mikrotsirkulyatsiya.* 2010;3:84–89. (In Russ).]

27. Шляхто Е.В., Баранцевич Е.Р., Щербак Н.С., Галагудза М.М. Молекулярные механизмы формирования ишемической толерантности головного мозга. Часть 2 // *Вестник РАМН*. – 2012. – Т.67. – №7. – С. 20–29. [Shlyakhto EV, Barantsevich ER, Shcherbak NS, Galagudza MM. Molecular mechanisms of development of cerebral tolerance to ischemia (Review. Part 2). *Vestn Ross Akad Med Nauk*. 2012;67(7):20–29. (In Russ).] doi: 10.15690/vramn.v67i7.336.
28. Dave KR, Lange-Asschenfeldt C, Raval AP, et al. Ischemic preconditioning ameliorates excitotoxicity by shifting glutamate/gamma-aminobutyric acid release and biosynthesis. *J Neurosci Res*. 2005;82(5):665–673. doi: 10.1002/jnr.20674.
29. Новиков В.Е., Левченкова О.С. Новые направления поиска лекарственных средств с антигипоксической активностью и мишени для их действия // *Экспериментальная и клиническая фармакология*. – 2013. – Т.76. – №5. – С. 37–47. [Novikov VE, Levchenkova OS. Promising directions of search for antihypoxants and targets of their action. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*. 2013;76(5):37–47. (In Russ).]
30. Ратан Р.Р., Сиддик А., Аминова Д., и др. Моделирование ишемического preconditionирования. Ингибирование пролилгидроксилазы и индуцируемый гипоксией фактор-1: новые мишени для терапии инсульта // *Stroke*. – 2005. – №7. – С. 87–92. [Ratan RR, Siddiq A, Aminova D, et al. Modelirovanie ishemiceskogo prekonditsionirovaniya. Ingibirovanie prolilgidroksilazy i indutsiruemyi gipoksiei faktor-1: novye misheni dlya terapii insul'ta. *Stroke*. 2005;7:87–92. (In Russ).]
31. Nagle DG, Zhou YD. Natural Product-Derived Small Molecule Activators of Hypoxia-Inducible Factor-1 (HIF-1). *Curr Pharm Des*. 2006;12(21):2673–2688. doi: 10.2174/13816120677698783.
32. Даниленко Л.М. Применение рекомбинантного эритропоэтина и ресвератрола для фармакологической коррекции ишемических повреждений миокарда // *Современные проблемы науки и образования*. – 2013. №6. [Danilenko LM. Use of recombinant eritropoietin and resveratrol for phafmacological correction of myocardial ishemic injuries. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2013;6. (In Russ).] Доступно по: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=11089>. Ссылка доступна на 13.01.2016.
33. Плотников Е.Ю., Силачев Д.Н., Зорова Л.Д., и др. Соли лития — простые, но магические // *Биохимия*. – 2014. – Т.79. – №8. – С. 932–943. [Plotnikov EY, Silachev DN, Zorova LD, et al. Lithium salts — Simple but magic. *Biokhimiya*. 2014;79(8):932–943. (In Russ).]
34. Talab SS, Elmi A, Emami H, Nezami BG. Protective effects of acute lithium preconditioning against renal ischemia/reperfusion injury in rat: Role of nitric oxide and cyclooxygenase systems. *Eur J Pharmacol*. 2012;681:94–99. doi: 10.1016/j.ejphar.2012.01.042.
35. Silachev D, Pevzner I, Zorova L, Plotnikov E. New generation of penetrating cations as potential agents to treat ischemic stroke. *FEBS Journal*. 2012;279:364.
36. Tan L, Yu JT, Guan HS. Resveratrol exerts pharmacological preconditioning by activating PGC-1 α . *Medical Hypotheses*. 2008;71(5):664–667. doi: 10.1016/j.mehy.2008.06.031.
37. Narayanan SV, Dave KR, Saul I, Perez-Pinzon MA. Resveratrol Preconditioning Protects Against Cerebral Ischemic Injury via Nuclear Erythroid 2-Related Factor 2. *Stroke*. 2015;46(6):1626–1632. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.008921.
38. Пичугин В., Анцыгина Л., Кордатов П., Максимов А. Препрекондиционирование миокарда триметазидином при операциях коронарного шунтирования с искусственным кровообращением // *Врач*. – 2014. – №4. – С. 27–32. [Pichugin V, Antsygina L, Kordatov P, Maksimov A. Myocardial preconditioning with trimetazidine during coronary bypass surgery under extracorporeal circulation. *Vrach*. 2014;4:27–32. (In Russ).]
39. Михин В.П., Поздняков Ю.М., Хлебодаров Ф.Е., Кольцова О.Н. Милдронат в кардиологической практике: итоги, новые направления, перспективы // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. – 2012. – Т. 11. – №1. – С. 96–103. [Mikhin VP, Pozdnyakov YM, Khleboarov FE, Kol'tsova ON. Mildronate in cardiology practice - current evidence, ongoing research, and future perspectives. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2012;11(1):96–103. (In Russ).]
40. Новиков В.Е., Левченкова О.С. Митохондриальные мишени для фармакологической регуляции адаптации клетки к воздействию гипоксии // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. – 2014. – Т.12. – №2. – С. 28–35. [Novikov VE, Levchenkova OS. Mitochondrial targets for pharmacological regulation of cell adaptation to hypoxia. *Obzory po klinicheskoi farmakologii i lekarstvennoi terapii*. 2014;12(2):28–35. (In Russ).] doi: 10.17816/rcf12228-35.
41. Зарубина И.В., Шабанов П.Д. Молекулярная фармакология антигипоксантов. – СПб.; 2004. 336 с. [Zarubina IV, Shabanov PD. *Molekulyarnaya farmakologiya antigipoksantov*. St. Petersburg; 2004. 336 p. (In Russ).]
42. Новиков В.Е., Левченкова О.С. Влияние амтизола на резистентность организма к острой гипоксии в поздний период preconditionирования. Научные ведомости Белгородского государственного университета // *Медицина: Фармация*. – 2012. – №22. – С. 130–134. [Novikov VE, Levchenkova OS. Vliyanie amtizola na rezistentnost' organizma k ostroi gipoksii v pozdnnii period prekonditsionirovaniya. *Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Meditsina: Farmatsiya*. 2012;22:130–134. (In Russ).]

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Левченкова Ольга Сергеевна, кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры фармакологии Смоленского государственного медицинского университета

Адрес: 214019, Смоленск, ул. Крупской, д. 28, **тел.:** +7 (481) 255-47-22, **e-mail:** levchenkova-o@yandex.ru

Новиков Василий Егорович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии Смоленского государственного медицинского университета

Адрес: 214019, Смоленск, ул. Крупской, д. 28, **тел.:** +7 (481) 255-47-22, **e-mail:** novikov.farm@yandex.ru