

ГИПОКСИЧЕСКОЕ ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАНИЕ, КАК НОВЫЙ ПОДХОД К ПРОФИЛАКТИКЕ ИШЕМИЧЕСКИХ И РЕПЕРFUЗИОННЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА И СЕРДЦА

МАСЛОВ Л.Н.^{1,2}, ЛИШМАНОВ Ю.Б.^{1,2}, ЕМЕЛЬЯНОВА Т.В.¹, ПРУТ Д.А.¹,
КОЛАР Ф.³, ПОРТНИЧЕНКО А.Г.⁴, ПОДОКСЁНОВ Ю.К.¹,
ХАЛИУЛИН И.Г.⁵, ВАНГ Х.⁶, ПЕЙ Ж.-М.⁷

¹ Научно-исследовательский институт кардиологии СО РАМН, Томск, Россия,

² Томский государственный педагогический университет, Томск, Россия,

³ Институт физиологии АН Чешской республики, Прага, Чехия,

⁴ Института физиологии им. А.А.Богомольца НАН Украины, Киев, Украина,

⁵ Университет Бристоля, Бристоль, Великобритания,

⁶ Медицинский колледж Лианонга, Жинжоу сити, Провинция Лионинг, Китай,

⁷ Четвёртый Военно-Медицинский Университет, Ксиань. Китай

Анализ литературных данных свидетельствует, что позднее гипоксическое preconditionирование существенно повышает устойчивость сердца и головного мозга к ишемии-реперфузии. В литературе отсутствуют экспериментальные данные о нейропротекторном эффекте раннего гипоксического preconditionирования in vivo. Клинические наблюдения свидетельствуют, что раннее гипоксическое preconditionирование оказывает кардиопротекторный и нейропротекторный эффекты. Единичные работы указывают, что кардиопротекторный эффект отсроченного гипоксического preconditionирования связан с активацией индуцибельной NO-синтазы, КАТФ-каналов и КСа-каналов. Нейропротекторный эффект гипоксического preconditionирования является следствием: (1) стимуляции рецепторов эритропоэтина и (2) повышения активности киназ PI3-Акт и ERK1/2. Предполагаемым конечным эффектом гипоксического preconditionирования мозга является МРТ-пора.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гипоксическое preconditionирование, ишемия, реперфузия, сердце, мозг.

Высокая интенсивность метаболизма головного мозга, сердца и, соответственно, высокая потребность этих органов в кислороде общеизвестны [1]. Именно эти особенности определяют чувствительность названных органов к ишемии-реперфузии (ИР). Нейроны гибнут при продолжительности ишемии более 2 мин [2], необратимые повреждения кардиомиоцитов возникают при продолжительности ИР более 10 мин [3]. Подобная чувствительность к гипоксии предопределяет появление повреждений сердца и головного мозга при выполнении хирургических вмешательств с использованием искусственного кровообращения [4–8]. Подобные повреждения можно предупредить или ослабить с помощью гипотермии, ишемического и дистанционного preconditionирования [6–10]. Ишемическим preconditionированием (ischemic preconditioning) называют воздействие кратковременной ишемии (2–15 мин) и реперфузии (5–10 мин) [2, 11, 12] на орган-мишень (головной мозг, сердце) перед моделированием длительной ишемии.

Ишемическое preconditionирование (ИП) обладает двумя существенными недостатками: (1) оно повышает устойчивость к ИР только preconditionируемого органа; (2) само ИП может вызывать повреждение, например, кратковременная ИР сердца может провоцировать возникновение

жизнеугрожающих аритмий (желудочковая тахикардия и фибрилляция) [13], поэтому исследователи в последние годы большое внимание уделяют поиску альтернативных подходов к повышению толерантности органов и тканей к ишемии-реперфузии. К подобным подходам можно отнести дистанционное preconditionирование [14–16] и гипоксическое preconditionирование [16, 17]. Дистанционным preconditionированием (preconditioning at distance) принято называть воздействие кратковременной ишемии (5 мин) и реперфузии (5 мин) на один орган (обычно скелетные мышцы конечностей) для повышения толерантности к ИР другого органа, например, сердца [10, 14, 15].

Гипоксическое preconditionирование (ГП) — это повышение толерантности органов и тканей к действию тяжелой длительной гипоксии (ишемии) с помощью предварительного воздействия одного (1–6 ч) [18–22] или нескольких сеансов кратковременной гипоксии (2–10 мин) и реоксигенации (2–10 мин) [16, 17, 23]. Гипоксическое preconditionирование следует отличать от интервальных гипоксических тренировок, при которых организм подвергают ежедневному воздействию гипоксии в течение 5–14 дней [24, 25]. При адаптации к гипоксии организм подвергается ежедневному воздействию кислородного голодания в течение 30 [26]

или 45 дней [27, 28]. Следует отметить, что некоторые исследователи 28-дневную [29] и 2-месячную [30] адаптацию к гипоксии называют гипоксическим preconditionированием. Ежедневное воздействие 2-часовой гипоксии в течение 3 дней физиологии из Петербурга [31, 32] также называют гипоксическим preconditionированием. Этот факт говорит о том, что общепринятая терминология по проблеме ГП и адаптации пока не сложилась. В данной статье гипоксическим preconditionированием мы будем называть однократное воздействие гипоксии или воздействие нескольких сеансов гипоксии-реоксигенации в течение нескольких часов.

Наиболее изучено отсроченное (позднее) ГП, при котором повышение резистентности органов и тканей к гипоксии отмечается через 16–24 ч после гипоксии-реоксигенации [18, 19, 20, 22, 33]. Менее исследованным является раннее ГП, когда сразу же после воздействия гипоксии и реоксигенации удаётся добиться повышения толерантности к гипоксии [16, 17, 23, 34, 35],

Следует отметить, что все эти работы выполнены на подопытных животных. Возможности клинического применения ГП остаются практически не изученными. В высокорейтинговых российских, украинских и международных журналах отсутствуют экспериментальные данные о нефропротекторном эффекте гипоксического preconditionирования, поэтому в данном обзоре выполнен анализ только тех работ, в которых экспериментально доказан нейропротекторный и кардиопротекторный эффект ГП.

Кардиопротекторный эффект гипоксического preconditionирования. В первых работах, посвященных проблеме гипоксического preconditionирования было показано [34, 35], что добиться повышения толерантности сердца к ИР можно немедленно после воздействия на сердце кратковременной гипоксии. Однако, согласно данным Z. Cai и соавт. [36], через 30 мин после ГП *in vivo* не наблюдается увеличения толерантности сердца к действию 30-минутной ишемии и реперфузии.

В большинстве работ речь идёт об отсроченном кардиопротекторном эффекте ГП [19, 20, 22, 36–38, 39], то есть о защитном эффекте, который отмечается через 24 ч после кратковременной гипоксии. Защитный эффект ГП проявляется как уменьшение соотношения «зона инфаркта/зона риска» (ЗИ/ЗР) [19, 20, 22, 36–39]. Зоной риска при коронароокклюзии принято называть участок ишемизированного миокарда. Так, исследователи из США [22] установили, что 4-часовое ГП (10% O₂ во вдыхаемом воздухе) за 24 ч до коронароокклюзии и реперфузии обеспечивает уменьшение показателя ЗИ/ЗР с 30% в контроле до 20% у preconditionированных мышей. По данным Z. Cai и соавт. [36], 5 циклов гипоксии (6%

O₂) и реоксигенации (21% O₂) за 24 ч до изоляции сердца у мышей приводят к увеличению резистентности миокарда к действию ишемии (30 мин) и реперфузии (2 ч), что проявляется уменьшением ЗИ/ЗР с 42% в контроле до 21% после ГП. Исследователи из Франции обнаружили [20], что через 24 ч после 4-часового ГП (10% O₂) сердце preconditionированных крыс становится устойчивым к действию ИР. Индекс ЗИ/ЗР у preconditionированных особей составлял 21,8%, а в группе контроля (ишемия-реперфузия) – 33,5%. По нашим данным [19], 3-часовое ГП за 24 ч до моделирования ишемии-реперфузии изолированного сердца обеспечивает уменьшение соотношения ЗИ/ЗР почти на 40% по сравнению с группой контроля. Китайские исследователи установили [39], что ГП за 24 ч до коронароокклюзии у крыс *in vivo* способствует уменьшению индекса ЗИ/ЗР почти в 2 раза.

Гипоксическое preconditionирование не только ограничивает размер инфаркта, но и улучшает насосную функцию сердца в реперфузионном периоде. Так, Z. Cai и соавт. [36] моделировали у мышей ГП с помощью 5 циклов гипоксии по 6 мин и реоксигенации по 6 мин за 24 ч до изоляции сердца. Оказалось, что в реперфузионном периоде давление, развиваемое левым желудочком (ДРЛЖ) изолированного сердца preconditionированных (за 24 ч до изоляции сердца) особей, в 2 раза выше, чем в группе контроля (ишемия-реперфузия). Согласно данным X. Wu и соавт. [39], коронароокклюзия у крыс вызывает снижение скорости сокращения и расслабления сердца *in vivo* почти в 2 раза по сравнению с интактными особями. Гипоксическое preconditionирование за 24 ч до экспериментального инфаркта почти полностью устраняло эти негативные проявления коронароокклюзии [39]. В 2008 г немецкие физиологи [40] установили, что 24-часовое пребывание крыс в условиях гипоксии (10,5% O₂) обеспечивает повышение толерантности изолированного сердца к действию ИР, что характеризуется улучшением параметров сократимости правого желудочка. Египетские исследователи [38] использовали 10 циклов гипоксии (3 мин 10% O₂) и реоксигенации (3 мин 21% O₂) за 24 ч до изоляции сердца крысы. Сердце подвергали 30-минутной глобальной ишемии с последующей реперфузией. Оказалось, что ДРЛЖ во время реперфузии было почти в 3 раза выше в preconditionированных сердцах, чем в контроле (ишемия-реперфузия). Скорость сокращения preconditionированных сердец во время реперфузии была в 1,5 раза выше, чем в контроле, а реперфузионное конечное диастолическое давление было, напротив, в 2 раза ниже, чем в контроле [38]. Представленные данные свидетельствуют, что ГП в условиях целого организма способствует улучшению насосной функции сердца в опытах как *in vitro*, так и *in vivo*. Однако, по данным L. Xi и соавт. [22],

ГП *in vivo* не влияет на насосную функцию изолированного сердца во время моделирования глобальной ишемии и реперфузии.

Таким образом, есть основания утверждать, что отсроченное ГП предотвращает некроз кардиомиоцитов и улучшает насосную функцию сердца в реперфузионном периоде при длительной ишемии и реперфузии (ИР). Вместе с тем, не ясно, может ли раннее ГП оказывать инфаркт-лимитирующий и положительный инотропный эффект в условиях моделирования ишемии-реперфузии сердца. Основными проявлениями ишемического и реперфузионного повреждения сердца являются некроз и апоптоз кардиомиоцитов, сократительная дисфункция миокарда, аритмии и феномен невосстановленного кровотока (*no-reflow phenomenon*) [41]. Прямых доказательств антиапоптозного эффекта ГП пока нет. Однако, по нашим данным [42], отсроченное ГП на 75% снижает активность каспазы-3 в кардиомиоцитах изолированного сердца крыс при ишемии-реперфузии, что может рассматриваться, как косвенный признак антиапоптозного эффекта preconditionирования. На этой же модели мы наблюдали уменьшение на 56% количества случаев возникновения желудочковых реперфузионных аритмий [42]. Однако при анализе литературных данных нам не встретились сведения о влиянии гипоксического preconditionирования на феномен невосстановленного кровотока (*no-reflow*).

Нейропротекторный эффект гипоксического preconditionирования. В 1999 г Пекинские физиологи [43] установили, что ГП увеличивает выживаемость мышей в барокамере при 2,7 кПа с 1,6 мин до 15,3 мин. После инъекции цианистого калия продолжительность жизни мышей контрольной группы составляла 2,2 мин, а у preconditionированных особей – 9,4 мин. Поскольку наиболее чувствительным к гипоксии органом является головной мозг, то есть основания полагать, что ГП в условиях гипоксии оказывает нейропротекторный эффект, который может быть связан: (а) с увеличением энергопродукции за счёт активации гликолиза; (б) со снижением энергозатрат; (в) с супрессией необратимых повреждений нейронов. Выживаемость мышей увеличивалась в условиях отравления ингибитором цитохромоксидазы (цианистый калий), поэтому можно предположить, что защитный эффект ГП не связан с изменением функционального состояния митохондрий. Протекторный эффект ГП проявлялся немедленно после воздействия 4-х сеансов гипоксии-реоксигенации [43], поэтому в данном случае следует говорить о раннем гипоксическом preconditionировании. В более поздней работе те же авторы [44] показали, что ГП приводит к снижению интенсивности дыхания, частоты сердечных сокращений и уменьшению потребления кислорода в 1,6 раза. Следовательно,

в протекторном эффекте ГП важную роль играет энергосберегающий эффект. Сходные данные получили S. Taie и соавт. [45]. Они моделировали у мышей отсроченное ГП, для чего животных помещали на 3 ч в условия гипоксии (8% O₂), через 24 ч оценивали реакцию организма на повторную гипоксию (8% O₂). Оказалось, что ГП препятствует падению р O₂ в ткани головного мозга в ответ на кислородное голодание. Данный факт указывает на то, что в основе нейропротекторного эффекта отсроченного ГП также может лежать энергосберегающий эффект.

Обсуждая вопрос о возможности клинического применения ГП, необходимо было выяснить, как скажется preconditionирование на толерантности мозга к действию ишемии-реперфузии. Одна из первых работ, посвященных инфаркт-лимитирующему гипоксическому preconditionированию, была опубликована в 1994 г [46]. Авторы униполярно лигировали каротидную артерию у 7-дневных крысят и на 3 ч помещали в атмосферу 8% кислорода. Через 7 дней гравиметрически определяли размер очага некроза. Часть животных за 24 ч до окклюзии коронарной артерии подвергали гипоксическому preconditionированию, остальные крысята служили контролем. У контрольных особей очаг некроза составлял 34% от веса полушария, а у preconditionированных животных инфаркт выявить не удалось [46]. Согласно данным Y. Feng и соавт. [47], использовавшим аналогичную модель ГП и экспериментального инсульта, preconditionирование обеспечивает уменьшение размера некроза мозга в 5 раз, но не устраняет очаг некроза полностью. Физиологи из США моделировали ГП [48], помещая мышей в атмосферу 11% O₂ на 2 ч, через 48 ч воспроизвели 90-минутную окклюзию средней мозговой артерии (СМА). Размер очага некроза оценивали через сутки после реперфузии. Оказалось, что ГП обеспечивает уменьшение размера некроза в среднем на 60%. В 2002 г M. Bernaudin и соавт. [49] preconditionировали мышей, помещая животных на 1, 3 и 6 ч в условия нормобарической гипоксии (8% O₂). Через 24 ч осуществляли перманентную окклюзию левой СМА, а ещё через 48 ч планиметрически определяли размер некроза. Наибольший инфаркт-лимитирующий эффект отмечался при ГП в течение 1 ч и 6 ч. Preconditionирование уменьшало размер очага некроза в среднем на 40%. Через 78 ч после ГП достоверного ограничения очага некроза выявить не удалось [49]. Эти факты свидетельствуют, что отсроченное ГП оказывает инфаркт-лимитирующий эффект не только при ишемии-реперфузии, но и при длительной непрерывной ишемии мозга. Последний факт особенно интересен, поскольку ограничения очага инфаркта сердца удаётся добиться только при условии возобновления коронарной перфузии [41],

что говорит о том, что патогенез инфаркта мозга и инфаркта сердца существенно различается. В 2003 г К. Prass и соавт. [49] индуцировали ГП у мышей, помещая животных в атмосферу 8% O₂ на 30, 60, 180, 300 или 360 мин. Через 3 дня осуществляли 45-минутную окклюзию СМА. Оказалось, что только гипоксия продолжительностью в 3 и 5 ч оказывает инфаркт-лимитирующий эффект. Кроме того, авторы оценивали, как меняется толерантность мозга к гипоксии в динамике после 5-часового preconditionирования. Сразу же после ГП (раннее ГП) и через 24 ч после транзиторной гипоксии толерантность мозга к ишемии-реперфузии остаётся неизменной. Нейропротекторный эффект ГП достигает максимума через 3 суток после preconditionирования и исчезает через 6 дней [49]. Авторы попытались выяснить, как зависит нейропротекторный эффект ГП от продолжительности окклюзии СМА. Оказалось, что ГП (5 ч) оказывает нейропротекторный эффект при продолжительности ишемии: 30 мин, 45 мин, 60 мин, 120 мин, но не влияет на размер некроза при перманентной окклюзии СМА [49]. Последний факт противоречит вышеупомянутым данным М. Bernaudin и соавт. [50]. Причина подобного противоречия остаётся неясной. Физиологи из МГУ [51] индуцировали ГП у крыс с помощью нормобарической гипоксии (10% O₂) – 10 мин. Всего было 4 сеанса гипоксии, которые чередовались сеансами 5-минутной реоксигенации. Инсульт воспроизводили с помощью коагуляции СМА. Размер повреждения оценивали через 72 ч после операции. Гипоксическое preconditionирование осуществляли за 1 ч, 24 ч и 72 ч до инсульта, нейропротекторный эффект ГП был выявлен только в том случае, если ГП проводили за 24 ч до инсульта. Интересно, что авторам не удалось обнаружить нейропротекторный эффект дистанционного preconditionирования [51]. Эти факты говорят о том, что ГП имеет больше перспектив в плане клинического применения, по сравнению с дистанционным preconditionированием. Кроме того, эти данные указывают на то, что раннее ГП не оказывает инфаркт-лимитирующего эффекта при непрерывной локальной ишемии мозга продолжительностью 72 ч. Физиологи из Индианы (США) [52] воспроизводили ГП у новорожденных крысят, помещая животных на 3 ч в атмосферу 8% O₂. Через 24 ч осуществляли электрокоагуляцию левой сонной артерии и помещали крысят в условия гипоксии на 2,5 ч (8% O₂). Через 5 дней после моделирования инсульта осуществляли гистопатологический анализ повреждений, используя полуколичественную оценочную шкалу. Оказалось, что ГП оказывает выраженный нейропротекторный эффект [52]. Эти данные были подтверждены в независимом шведском [53] и американском исследованиях [54].

Кроме того, шведские физиологии обнаружили, что ГП уменьшает степень падения мозгового кровотока ($p < 0,01$), вызванное коагуляцией сонной артерии. Следовательно, в данном случае можно говорить, не только о нейропротекторном, но и вазопротекторном эффекте ГП. Возможно, что улучшение коллатерального кровообращения при экспериментальном инсульте предопределяет тот факт, что ГП оказывает защитный эффект при перманентной окклюзии СМА [50]. Китайские исследователи [55] воспроизводили ГП у крыс, помещая животных в атмосферу 8% O₂ на 30 мин, 60 мин, 120 мин, 180 мин. Через 1, 2, 3, 4 и 5 суток моделировали ишемию мозга с помощью электрокоагуляции позвоночных артерий и транзиторной окклюзии каротидных артерий. Повреждение мозга оценивали по количеству погибших CA1-нейронов гиппокампа [55]. Через 2 суток после ГП оказалось, что наиболее выраженный нейропротекторный эффект оказывало 30-минутное preconditionирование, а 3-часовое ГП не влияло на устойчивость мозга к гипоксии. Цитопротекторный эффект 30-минутного ГП был максимален через сутки после воздействия гипоксии, через 4 дня этот эффект был минимальным, а через 5 суток его не удавалось выявить [55].

Обращает на себя внимание тот факт, что нет ни одной публикации, авторам которой удалось бы обнаружить инфаркт-лимитирующий эффект раннего ГП. Кроме того, не ясно связан ли нейропротекторный эффект ГП с ограничением некроза или апоптоза клеток головного мозга. В этой связи интерес представляют работы, в которых исследователи попытались оценить антиапоптозный эффект ГП.

В 2003 г S. Cantagrel и соавт. [56] попытались определить, как скажется ГП на интенсивности апоптоза при экспериментальном инсульте у новорожденных крысят. Животных на 3 ч помещали в атмосферу 8% O₂. Сутки спустя осуществляли униполярную электрокоагуляцию сонной артерии и подвергали крысят воздействию 2-часовой гипоксии (8% O₂). Через 24 ч, 48 ч и 14 суток в стриатуме, гиппокампе и коре подсчитывали количество TUNEL-позитивных клеток (Terminal deoxynucleotidyl transferase-mediated UTP nick end-labelling) [56]. Оказалось, что ГП практически полностью предотвращало гибель клеток головного мозга в результате апоптоза. Эти данные были подтверждены в независимом исследовании, выполненном китайскими физиологами [57].

Общеизвестно, что одним из проявлений ишемического повреждения мозга является неврологическая дисфункция [58]. В ряде работ было показано, что ГП может существенно ослабить проявления неврологического дефицита при экспериментальном инсульте [52, 53, 57]. Установлено также, что ГП предупреждает нарушения процессов обучения

и памяти, возникающие через 24 ч после транзиторной окклюзии СМА [59].

Представленные выше данные свидетельствуют, что гипоксическое прекондиционирование повышает толерантность организма к действию длительной тяжелой гипоксии, оказывает инфаркт-лимитирующий эффект при экспериментальном инсульте, подавляет индуцированный ишемией апоптоз клеток мозга, предупреждает снижение мозгового кровотока при коагуляции сонной артерии, устраняет неврологический дефицит при моделировании ишемических повреждений мозга. Однако, следует отметить, что все эти позитивные эффекты наблюдаются при отсроченном ГП. Не ясно, может ли раннее ГП оказывать нейропротекторный эффект.

Клиническое применение феномена гипоксического прекондиционирования. В наших клинических наблюдениях после начала параллельного искусственного кровообращения (ИК) и прекращения вентиляции легких и перед наложением зажима на аорту воспроизводили гипоксическое прекондиционирование [60–62]. Для этого до начала глобальной ишемии сердца в течение 10 мин в оксигенатор подавали газовую смесь со сниженным до 10–12% содержанием O_2 , а затем проводили 5-минутную реоксигенацию. Используемая газовая смесь обеспечивала снижение $P_a O_2$ (парциальное давление кислорода в артериальной крови) пациента до 30–35 мм рт.ст., SaO_2 (насыщение гемоглобина кислородом в артериальной крови) до 55–65%. По данным церебральной оксиметрии rSO_2 (регионарное насыщение гемоглобина кислородом) снижался до 52–59%. Мы не допускали снижения данных показателей ниже критического уровня: насыщение Hb артериальной крови кислородом 50%, а соответствующее напряжение кислорода в артериальной крови 27 мм рт.ст. Вошедшие в исследование пациенты были разделены на 2 группы: 1-я (контрольная) — 40 пациентов, перенесших аортокоронарное шунтирование (АКШ) в условиях ИК без применения ГП, 2-я основная — 46 пациентов, перенесших АКШ в условиях ИК с применением ГП [60, 62]. Для оценки эффективности защиты миокарда нами была исследована динамика концентрации креатинфосфокиназы (КФК), КФК-МВ и тропонина I в плазме крови в постперфузионном и раннем послеоперационном периодах. Максимальный подъем уровня КФК был обнаружен через 6 ч, 24 ч и 48 ч после операции. Гипоксическое прекондиционирование обеспечивало достоверное снижение уровня КФК в плазме крови через 6 ч и 48 ч после операции. Максимальное повышение уровня КФК-МВ было зафиксировано сразу после ИК и через 6 ч, 24 ч и 48 ч после хирургического вмешательства. По сравнению с группой контроля у пациентов с ГП были обнаружены достоверно более

низкие показатели КФК-МВ через 6 ч и 24 ч после операции. Максимальные увеличения концентраций тропонина I наблюдались через 16 ч после операции в крови пациентов обеих групп, но у пациентов с ГП этот показатель был ниже, чем в группе контроля [60]. Эти данные свидетельствуют о кардиопротекторном эффекте гипоксического прекондиционирования у пациентов, которым выполняли АКШ в условиях ИК. Определение уровня лактата в плазме крови использовали в качестве косвенного показателя гипоксии миокарда и анаэробного гликолиза. Уровень лактата крови достигал максимальных значений через 1 ч после снятия зажима с аорты в обеих группах пациентов, однако в группе с применением ГП, концентрация лактата в крови была ниже, чем у пациентов контрольной группы [60]. Следовательно, ГП снижает интенсивность анаэробного гликолиза в миокарде, что также можно расценивать как позитивный эффект прекондиционирования.

Характер восстановления сердечной деятельности и степень инотропной поддержки стоят в ряду основных показателей адекватности защиты миокарда после глобальной ишемии [63]. Анализ степени инотропной поддержки в ближайшем постперфузионном и раннем послеоперационном периоде показал, что частота применения адреналина и допмина была меньше в группе пациентов, которым проводилось ГП [60]. Самостоятельное восстановление сердечной деятельности чаще наблюдалось у пациентов, оперированных с применением ГП. Нами установлено [60], что большую потребность (в процентном соотношении) в электроимпульсной терапии и электрокардиостимуляции в постперфузионном периоде испытывали пациенты, которым не проводили ГП.

В качестве раннего маркера повреждения головного мозга принято использовать определение уровня нейроспецифического белка S-100B [64]. Исходный уровень содержания в плазме крови белка S-100B во всех группах пациентов находился в пределах нормы. Максимальное увеличение концентрации белка S-100B было выявлено нами после отключения аппарата ИК у пациентов обеих групп. Однако, у пациентов, которым проводили гипоксическое прекондиционирование, увеличение концентрации этого белка было менее заметным, чем у пациентов контрольной группы [62]. Нами было выявлено снижение когнитивной функции головного мозга у 67% пациентов, вошедших в контрольную группу, тогда как в основной группе когнитивная дисфункция наблюдались только у 32% больных [62].

Таким образом, нами был выявлен кардиопротекторный и нейропротекторный эффект гипоксического прекондиционирования. Кроме того, нами было показано, что ГП улучшает насосную функцию

сердца в реперфузионном периоде и предупреждает появление когнитивной дисфункции.

Сигнальный механизм кардиопротекторного эффекта гипоксического preconditionирования *in vivo*. В 2002 г L. Xi и соавт. [22] опубликовали результаты своих экспериментов по моделированию отсроченного ГП у мышей. Мышей подвергали воздействию одного или двух циклов гипоксии (10% O₂) различной продолжительности (30 мин, 2 ч, 4 ч) с последующей реоксигенацией в течение 24 ч. Через 24 ч сердца изолировали, перфузировали по методу Лангендорфа и моделировали ишемию-реперфузию. Оказалось, что только ГП с помощью одного 4-часового цикла или двух 4-часовых циклов обеспечивает уменьшение соотношения ЗИ/ЗР. Ингибитор индуцибельной NO-синтазы (iNOS, inducible NO-synthase) S-метилизотиомочевину вводили до моделирования ГП или перед изоляцией сердца. Исследователи установили, что блокада iNOS в обоих случаях устраняет инфаркт-лимитирующий эффект ГП. Этот факт позволил авторам утверждать [22], что iNOS является триггером и медиатором preconditionирования. Наши данные [19, 33] свидетельствуют об индукции iNOS в миокарде preconditionированных крыс и об участии этого фермента в различных эффектах ГП. Применение селективного блокатора iNOS phenylene-1,3-bis(ethane-2)-isothiourea полностью нивелировало антиаритмический эффект ГП [19, 33]. Эти факты говорят о том, что iNOS является триггером и медиатором позднего гипоксического preconditionирования. Остаётся неизвестным, какова роль NO-синтазы и NO[•] в раннем ГП.

Общеизвестно, что протеинкиназы играют важную роль в ишемическом preconditionировании [11]. Французские физиологи у крыс *in vivo* моделировали ГП, через 24 ч у них изолировали сердца и воспроизводили глобальную ишемию (30 мин) и реперфузию (2 ч) [37]. Гипоксическое preconditionирование оказывало инфаркт-лимитирующий эффект. Введение ингибитора PI3-киназы вортманнина за 30 мин до ГП не отражалось на инфаркт-лимитирующем эффекте ГП [37]. К сожалению, в литературе отсутствуют данные о роли других киназ в ГП *in vivo*.

В 2008 г мы показали [19], что кардиопротекторный эффект позднего ГП *in vivo* связан с активацией АТФ-чувствительных K⁺-каналов (K_{АТФ}-каналы) и Ca²⁺-чувствительных K⁺-каналов (K_{Ca}-каналы), поскольку применение селективных блокаторов этих каналов через 24 ч после preconditionирования полностью устраняло инфаркт-лимитирующий эффект ГП. Эти данные говорят о том, что K_{АТФ}-каналы и K_{Ca}-каналы могут быть конечными эффекторами позднего ГП.

Таким образом, литературные данные посвященные изучению сигнальных механизмов гипок-

сического preconditionирования *in vivo* носят ограниченный характер и не позволяют создать ясную картину рецепторного и сигнального механизмов ГП *in vivo*. С уверенностью можно только говорить о том, что в отсроченном ГП важную роль играют iNOS, K_{АТФ}-каналы и K_{Ca}-каналы.

Сигнальный механизм нейропротекторного эффекта гипоксического preconditionирования *in vivo*.

Известно, что аденозин является биологически активным веществом, повышающим устойчивость мозга к гипоксии [65]. В 1999 г Пекинские физиологи [66] обнаружили, что у preconditionированных мышей уровень аденозина в мозге увеличивается в 3 раза сравнению с интактными особями, плотность аденозиновых A1 рецепторов снижается, но увеличивается их аффинность к аденозину. Эти факты позволили авторам работы предположить, что аденозин может быть триггером ГП. Однако к подобной трактовке результатов экспериментов нужно относиться осторожно, поскольку китайские исследователи не проводили экспериментов с блокаторами аденозиновых рецепторов, поэтому не ясно, может ли подъём уровня аденозина обеспечивать нейропротекцию или же повышение толерантности мозга к гипоксии при увеличении уровня аденозина является случайным совпадением. Установлено, что эритропоэтин не только усиливает эритропоэз, но и повышает толерантность мозга к гипоксии [67]. В 2003 г K. Prass и соавт. [49] обнаружили, что ГП приводит к 6-кратному увеличению мРНК эритропоэтина в мозге мышей. Интрацеребровентрикулярная инфузия животным через 2 ч после ГП растворимых рецепторов эритропоэтина (они связывают названный гормон) приводила к исчезновению инфаркт-лимитирующего эффекта preconditionирования [49]. К сожалению, литературные данные о рецепторной природе ГП ограничиваются только двумя вышеупомянутыми статьями [49, 66], которые позволяют предполагать, что в гипоксическом preconditionировании мозга *in vivo* принимают участие аденозин и эритропоэтин.

Известно, что устойчивость мозга к ишемии регулируется протеинкиназами [68, 69]. Принято считать, что эти ферменты активируются при фосфорилировании [11]. Показателем активации протеинкиназы С (ПКС) является фосфорилирование и транслокация в мембраны клетки [11]. Пекинские физиологи обнаружили, что ГП приводит к транслокации изофермента ПКСγ в мембраны клеток коры и гиппокампа при неизменной активности изоэнзима ПКСα [70]. Эти данные были подтверждены другой группой исследователей из Пекина [71]. Кроме того, эти исследователи после ГП обнаружили увеличение количества ПКСε и ПКСβ, связанных с мембранами клетки. Активность других изоферментов ПКС, ассоциированных с клеточными мембрана-

ми оставалась неизменной. Авторы заключили, что в preconditionировании участвуют ПКС ϵ , ПКС β и ПКС γ [71]. Подобный вывод представляется нам поспешным, поскольку авторы обеих публикаций не оценивали нейропротекторный эффект ГП и не использовали ингибиторы ПКС, поэтому транслокация ПКС может не иметь прямого отношения к цитопротекторному эффекту ГП.

В 2010 г L. Zhan и соавт. [55] обнаружили, что ГП ведёт к увеличению фосфорилирования Akt-киназы (Akt – киназа, выделенная из AKR Thymoma cell line). Фосфорилированную форму Akt-киназы не удаётся обнаружить в условиях селективной блокады PI3-киназы (phosphatidylinositol-3-kinase) ингибитором LY294002, который устраняет и нейропротекторный эффект preconditionирования [55]. Фосфорилирование Akt в ответ на гипоксическое preconditionирование было подтверждено американскими физиологами [47]. Эти факты свидетельствуют о том, что цитопротекторный эффект ГП связан с активацией тандема PI3-Akt. Следует отметить, что некоторым исследователям не удалось обнаружить фосфорилирование Akt после ГП [52].

В 2004 г исследователи из Индианы (США) [52] обнаружили, что ГП ведёт к фосфорилированию ERK1/2 (от extracellular signal-regulated kinase). Блокада этого фермента с помощью ингибитора U0126 приводила к исчезновению нейропротекторного эффекта ГП [52]. Пекинские физиологи, напротив, обнаружили [73], что ГП ведёт к уменьшению количества фосфорилированной ERK1/2 в мозговой ткани. Причина диаметрально противоположных данных американских и китайских физиологов остаётся неясной.

Необходимо отметить, что данные этих двух коллективов относительно JNK (c-Jun N-terminal kinase) также противоречат друг другу. Так, физиологии из Индианы [52] обнаружили, что ГП не влияет на фосфорилирование JNK, в то время как их китайские коллеги установили [72], что ГП приводит к фосфорилированию JNK. К сожалению, в своей работе пекинские исследователи не использовали ингибитор JNK, поэтому не ясно, имеет ли этот фермент какое-то отношение к нейропротекторному эффекту ГП.

Таким образом, в настоящее время нет единой, общепринятой точки зрения о том, какие рецепторы и киназы принимают участие в гипоксическом preconditionировании. Наиболее вероятным претендентом на роль триггера ГП является эритропоэтин, а наиболее вероятными медиаторами ГП – тандем PI3-Akt и ERK1/2.

Конечный эффектор гипоксического preconditionирования головного мозга. Конечный эффектор – белковая молекула, которая обеспечивает повышение толерантности клетки к гипоксии-реоксигенации,

до сих пор не найдена. Наиболее вероятными претендентами на роль конечного эффектора являются КАТФ-каналы [74] и МРТ-пора (mitochondrial permeability transition pore). Последняя представляет собой олигомерный белковый комплекс, расположенный на внутренней и внешней мембране митохондрий [75]. Открытие этой поры обеспечивает выход из митохондрий цитохрома C, который, попадая в цитоплазму, осуществляет активацию апоптоза [75]. Соответственно, белки, которые ингибируют МРТ-пору подавляют апоптоз, а белки, которые способствуют открытию этой поры, индуцируют апоптоз.

Китайские физиологи [57], установили, что ГП усиливает экспрессию белка Bcl-2 (B-cell lymphoma protein-2), который ингибирует МРТ-пору, и супрессирует синтез белка Bax (Bcl-2-associated X-protein), который способствует открытию МРТ-поры. Эти данные были подтверждены в 2008 г Y.B. Zhang и соавт. [76]. К сожалению, нам не удалось найти ни одной публикации, авторы которой использовали бы «открыватель» МРТ-поры – атрактилозид, поэтому остаётся не ясно, каков реальный вклад этой поры в нейропротекторный эффект ГП. Не удалось нам обнаружить и работ, авторы которых попытались бы оценить значение КАТФ-каналов в гипоксическом preconditionировании *in vivo*.

Заключение. Анализ литературных данных свидетельствует о том, что позднее гипоксическое preconditionирование существенно повышает устойчивость сердца и головного мозга к ишемии-реперфузии. В литературе отсутствуют экспериментальные данные о нейропротекторном эффекте раннего гипоксического preconditionирования *in vivo*. Клинические наблюдения показывают, что раннее ГП оказывает кардиопротекторный и нейропротекторный эффект. В единичных работах содержатся сведения о том, что кардиопротекторный эффект отсроченного ГП связан с активацией индуцибельной NO-синтазы, КАТФ-каналов и КСа-каналов. Нейропротекторный эффект гипоксического preconditionирования является следствием: (1) стимуляции рецепторов эритропоэтина и (2) повышения активности PI3-Akt и ERK1/2. Предполагаемым конечным эффектором ГП мозга является МРТ-пора.

Материалы подготовлены при поддержке грантов Министерства образования и науки (2.1.1/530 и 2.1.1/211), при поддержке РФФИ (грант 10-04-00288-а) и Федерального агентства по науке и инновациям (контракт 02.740.11.0714). Авторы выражают признательность за техническую помощь в подготовке статьи Данильченко Н.А., Бадзиунасу Г., Ключарёву В., Хохловой И.С., Томашевскому А. и Сидорову Р.А.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Ньюсхолм Э., Старт К.* Регуляция метаболизма. М.: Мир. 1977. 408.
2. *Hiraide T., Katsura K., Muramatsu H., Asano G., Katayama Y.* Adenosine receptor antagonists cancelled the ischemic tolerance phenomenon in gerbil. *Brain Res.* 2001; 910: 1–2: 94–98.
3. *Trost S.U., Omens J.H., Karlon W.J.* et al. Protection against myocardial dysfunction after a brief ischemic period in transgenic mice expressing inducible heat shock protein 70. *J. Clin. Invest.* 1998; 101: 4: 855–862.
4. *Gazzolo D., Abella R., Marinoni E.* et al. Circulating biochemical markers of brain damage in infants complicated by ischemia reperfusion injury. *Cardiovasc. Hematol. Agents Med. Chem.* 2009; 7: 2: 108–126.
5. *Su X.W., Undar A.* Brain protection during pediatric cardiopulmonary bypass. *Artif. Organs.* 2010; 34: 4: E91–E102.
6. *Thielmann M., Kottenberg E., Boengler K.* et al. Remote ischemic preconditioning reduces myocardial injury after coronary artery bypass surgery with crystalloid cardioplegic arrest. *Basic Res. Cardiol.* 2010; 105: 5: 657–664.
7. *Thiengburanatham S.* Hyperhomocysteinemia-induced myocardial injury after coronary artery bypass. *Asian Cardiovasc. Thorac. Ann.* 2009; 17: 5: 483–489.
8. *Walsh S.R., Sadat U., Boyle J.R.* et al. Remote ischemic preconditioning for renal protection during elective open infrarenal abdominal aortic aneurysm repair: randomized controlled trial. *Vasc. Endovascular Surg.* 2010; 44: 5: 334–340.
9. *Rees K., Beranek-Stanley M., Burke M., Ebrahim S.* Hypothermia to reduce neurological damage following coronary artery bypass surgery. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2001; 1: CD002138.
10. *Zhou W., Zeng D., Chen R.* et al. Limb ischemic preconditioning reduces heart and lung injury after an open heart operation in infants. *Pediatr. Cardiol.* 2010; 31: 1: 22–29.
11. *Маслов Л.Н., Лишманов Ю.Б., Соленкова Н.В.* Адаптация миокарда к ишемии. Первая фаза ишемического preconditioning. *Успехи физиол. наук.* 2006; 37: 3: 25–41.
12. *Маслов Л.Н.* Новые подходы к профилактике и терапии ишемических и реперфузионных повреждений сердца при остром инфаркте миокарда. *Сиб. мед. журн. Томск.* 2010; 25: 2: 17–24.
13. *Lu H.R., Yang P., Remeysen P.* et al. Ischemia/reperfusion-induced arrhythmias in anesthetized rats: a role of Na⁺ and Ca²⁺ influx. *Eur. J. Pharmacol.* 1999; 365(2–3): 233–239.
14. *Маслов Л.Н., Колар Ф., Круг Т.* Дистантное ишемическое preconditioning. *Успехи физиол. наук.* 2009; 40: 4: 64–78.
15. *Venugopal V., Hausenloy D.J., Ludman A.* et al. Remote ischemic preconditioning reduces myocardial injury in patients undergoing cardiac surgery with cold-blood cardioplegia: a randomised controlled trial. *Heart.* 2009; 95: 19: 1567–1571.
16. *Lukyaynova L.D., Germanova E.L., Kopaladze R.A.* Development of resistance of an organism under various conditions of hypoxic preconditioning: role of the hypoxic period and reoxygenation. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2009; 147: 4: 400–404.
17. *Park A.M., Nagase H., Vinod Kumar S., Suzuki Y.J.* Acute intermittent hypoxia activates myocardial cell survival signaling. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2007; 292: 2: H751–H757.
18. *Портниченко А.Г., Розова К.В., Василенко М.И., Мойбенко О.О.* Вікові особливості ультраструктурних змін міокарда при гіпоксичному preconditioning та ішемії-реперфузії ізольованого серця шурів. *Фізіол. журн.* 2007; 53: 4: 27–34.
19. *Портниченко А.Г., Василенко М.И., Мойбенко О.О.* Роль калієвих каналів в ефektorних механізмах кардіопротекції при пізньому preconditioning серця шурів. *Патологія* 2008а; 5: 3: 61–62.
20. *Beguin P.C., Joyeux-Faure M., Godin-Ribuot D., Lévy P., Ribuot C.* Acute intermittent hypoxia improves rat myocardium tolerance to ischemia. *J. Appl. Physiol.* 2005; 99: 3: 1064–1069.
21. *Bernaudin M., Sharp F.R.* Methods to detect hypoxia-induced ischemic tolerance in the brain. *Methods Enzymol.* 2004; 381: 399–416.
22. *Xi L., Tekin D., Gursoy E.* et al. Evidence that NOS2 acts as a trigger and mediator of late preconditioning induced by acute systemic hypoxia. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2002; 283: 1: H5–H12.
23. *Khoury J., Ibla J.C., Neish A.S., Colgan S.P.* Antiinflammatory adaptation to hypoxia through adenosine-mediated cullin-1 deneddylation. *J. Clin. Invest.* 2007; 117: 3: 703–711.
24. *Казаченко А.В., Курпатовский В.И., Яненко Э.К., Коваленко Е.А.* Интервальная нормобарическая гипоксическая тренировка в профилактике интраоперационного ишемического повреждения почек кроликов. *Нур. Мед.* 1996; 4: 1: 3–7.
25. *Коваленко Е.А.* Гипоксическая тренировка в медицине. *Нур. Мед. J.* 1993; 1(1): 2–4.
26. *Neckar J., Papousek F., Novakova O., Ost'adal B., Kolar F.* Cardioprotective effects of chronic hypoxia and ischaemic preconditioning are not additive. *Basic Res. Cardiol.* 2002; 97: 2: 161–167.
27. *Meerson F.Z., Ustinova E.E., Orlova E.H.* Prevention and elimination of heart arrhythmias by adaptation to intermittent high altitude hypoxia. *Clin. Cardiol.* 1987; 10: 12: 783–789.
28. *Meerson F.Z., Ustinova E.E., Manukhina E.B.* Prevention of cardiac arrhythmias by adaptation to hypoxia: regulatory mechanisms and cardiotropic effect. *Biomed. Biochim. Acta.* 1989; 48: 2–3: S83–S88.
29. *Yang C.C., Lin L.C., Wu M.S., Chien C.T., Lai M.K.* Repetitive hypoxic preconditioning attenuates renal ischemia/reperfusion induced oxidative injury via upregulating HIF-1 -dependent bcl-2 signaling. *Transplantation.* 2009; 88: 11: 1251–1260.
30. *Chen W.J., Chen H.W., Yu S.L.* et al. Gene expression profiles in hypoxic preconditioning using cDNA microarray analysis: altered expression of an angiogenic factor, carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule 1. *Shock.* 2005; 24: 2: 124–131.
31. *Rybnikova E., Gluschenko T., Tulkova E.* et al. Preconditioning induces prolonged expression of transcription factors pCREB and NF- κ B in the neocortex of rats before and following severe hypobaric hypoxia. *J. Neurochem.* 2008; 106: 3: 1450–1458.
32. *Semenov D.G., Samoilov M.O., Lazarewicz J.W.* Preconditioning reduces hypoxia-evoked alterations in glutamatergic Ca²⁺ signaling in rat cortex. *Acta Neurobiol. Exp.* 2008; 68: 2: 169–179.

33. **Портниченко А.Г., Василенко М.И., Мойбенко А.А.** Влияние острой гипоксической гипоксии на индукцию синтеза оксида азота у крыс. *Фізіол. журн.* 2003; 49: 3: 47–49.
34. **Shizukuda Y., Mallet R.T., Lee S.C., Downey H.F.** Hypoxic preconditioning of ischaemic canine myocardium. *Cardiovasc. Res.* 1992; 26: 5: 534–542.
35. **Shizukuda Y., Iwamoto T., Mallet R.T., Downey H.F.** Hypoxic preconditioning attenuates stunning caused by repeated coronary artery occlusions in dog heart. *Cardiovasc. Res.* 1993; 27: 4: 559–564.
36. **Cai Z., Manalo D.J., Wei G.** et al. Hearts from rodents exposed to intermittent hypoxia or erythropoietin are protected against ischemia-reperfusion injury. *Circulation.* 2003; 108: 1: 79–85.
37. **Beguin P.C., Belaidi E., Godin-Ribuot D., Lévy P., Ribouot C.** Intermittent hypoxia-induced delayed cardioprotection is mediated by PKC and triggered by p38 MAP kinase and Erk1/2. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2007; 42: 2: 343–351.
38. **Bin-Jaliah I., Ammar H.I., Mikhailidis D.P.** et al. Cardiac adaptive responses after hypoxia in an experimental model. *Angiology.* 2010; 61: 2: 145–156.
39. **Wu X., Liu X., Zhu X., Tang C.** Hypoxic preconditioning induces delayed cardioprotection through p38 MAPK-mediated calreticulin upregulation. *Shock.* 2007; 27: 5: 572–577.
40. **Wasserfuhr D., Cetin S.M., Yang J.** et al. Protection of the right ventricle from ischemia and reperfusion by preceding hypoxia. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 2008; 378: 1: 27–32.
41. **Ostadal B., Kolar F.** Cardiac Ischemia: From Injury to Protection. Boston, Dordrecht, London: Kluwer Academic Publishers, 1999, 173.
42. **Портниченко А.Г.** Феномен позднего preconditioning миокарда, или фенотипическая кардиопротекция. В кн.: Эндогенные механизмы кардиопротекции как основа патогенетической терапии заболеваний сердца. Под ред. А.А. Мойбенко, В.Е. Досенко, А.Н. Пархоменко. Киев: НВП «Видавництво «Наукова думка» НАН України», 2008; 305–331.
43. **Lu G., Ding D., Shi M.** Acute adaptation of mice to hypoxic hypoxia. *Biol. Signals Recept.* 1999; 8: 4–5: 247–255.
44. **Lu G.W., Liu H.Y.** Downregulation of nitric oxide in the brain of mice during their hypoxic preconditioning. *J. Appl. Physiol.* 2001; 91: 3: 1193–1198.
45. **Taie S., Ono J., Iwanaga Y.** et al. Hypoxia-inducible factor-1 has a key role in hypoxic preconditioning. *J. Clin. Neurosci.* 2009; 16: 8: 1056–1060.
46. **Gidday J.M., Fitzgibbons J.C., Shah A.R., Park T.S.** Neuroprotection from ischemic brain injury by hypoxic preconditioning in the neonatal rat. *Neurosci. Lett.* 1994; 168: 1–2: 221–224.
47. **Feng Y., Rhodes P.G., Bhatt A.J.** Hypoxic preconditioning provides neuroprotection and increases vascular endothelial growth factor A, preserves the phosphorylation of Akt-Ser-473 and diminishes the increase in caspase-3 activity in neonatal rat hypoxic-ischemic model. *Brain Res.* 2010; 1325: 1–9.
48. **Miller B.A., Perez R.S., Shah A.R.** et al. Cerebral protection by hypoxic preconditioning in a murine model of focal ischemia-reperfusion. *Neuroreport.* 2001; 12: 8: 1663–1669.
49. **Prass K., Scharff A., Ruscher K.** et al. Hypoxia-induced stroke tolerance in the mouse is mediated by erythropoietin. *Stroke.* 2003; 34: 8: 1981–1986.
50. **Bernaudin M., Nedelec A.S., Divoux D.** et al. Normobaric hypoxia induces tolerance to focal permanent cerebral ischemia in association with an increased expression of hypoxia-inducible factor-1 and its target genes, erythropoietin and VEGF, in the adult mouse brain. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2002; 22: 4: 393–403.
51. **Самойленкова Н.С., Гаверилова С.А., Кошелев В.Б.** Защитный эффект гипоксии и ишемического preconditioning при локальной ишемии мозга крыс. Доклады АН. Биологические науки. 2007; 414: 2: 283–285.
52. **Jones N.M., Bergeron M.** Hypoxia-induced ischemic tolerance in neonatal rat brain involves enhanced ERK1/2 signaling. *J. Neurochem.* 2004; 89: 1: 157–167.
53. **Gustavsson M., Mallard C., Vannucci S.J.** et al. Vascular response to hypoxic preconditioning in the immature brain. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2007; 27: 5: 928–938.
54. **Freiberger J.J., Suliman H.B., Sheng H.** et al. A comparison of hyperbaric oxygen versus hypoxic cerebral preconditioning in neonatal rats. *Brain Res.* 2006; 1075: 1: 213–222.
55. **Zhan L., Wang T., Li W.** et al. Activation of Akt/FoxO signaling pathway contributes to induction of neuroprotection against transient global cerebral ischemia by hypoxic pre-conditioning in adult rats. *J. Neurochem.* 2010; 114: 3: 897–908.
56. **Cantagrel S., Krier C., Ducrocq S.** et al. Hypoxic preconditioning reduces apoptosis in a rat model of immature brain hypoxia-ischaemia. *Neurosci. Lett.* 2003; 347: 2: 106–110.
57. **Gao X., Chang C., Duan D., Ru L., Yin G.** Effect of hypoxic preconditioning on neural cell apoptosis and expression of Bcl-2 and Bax in cerebral ischemia-reperfusion in rats. *J. Huazhong Univ. Sci. Technolog Med. Sci.* 2006; 26: 1: 17–20.
58. **Виберс Д.О., Фейгин В., Браун Р.Д.** Инсульт. Клиническое руководство. Пер. с англ. 2-е изд. – М.: Изд-во «БИНОМ»; СПб.: Изд-во «Диалект», 2005; 608.
59. **Lu N., Li X.J., Li C.Z.** et al. Effect of hypoxic preconditioning on the learning and memory ability and expressions of survivin and HSP-70 proteins in rats with focal cerebral ischemia/reperfusion injury. *J. South. Med. Univ.* 2007; 27: 12: 1856–1859.
60. **Емельянова Т.В., Прут Д.А., Подоксенов Ю.К.** Ишемическое preconditioning как фактор защиты миокарда при проведении кардиохирургических операций. Сиб. мед. жур. Томск. 2009; 24: 1: 120–122.
61. **Подоксенов Ю.К., Емельянова Т.В., Шитулин В.М.** и др. Патент №2398600 «Способ защиты жизненно важных органов кардиохирургических пациентов, оперированных в условиях искусственного кровообращения». Приоритет изобретения 05 ноября 2008 г.
62. **Шишнев Е.В., Подоксенов Ю.К., Емельянова Т.В., Шитулин В.М., Лебедева Е.В.** Оптимизация защиты головного мозга путем применения методики гипоксического preconditioning и анестезии ксеноном у кардиохирургических пациентов. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2010; 3: 40–44.
63. **Руководство по кардиоанестезиологии.** под ред. Н.А. Трековой, А.А. Бунятына. – М.: Медицинское информационное агентство. 2005; 688.
64. **Ramlawi B., Rudolph J.L., Mieno S.** et al. Serologic markers of brain injury and cognitive function after cardiopulmonary bypass. *Ann. Surg.* 2006; 244: 4: 593–601.

65. **Williams-Karnesky R.L., Stenzel-Poore M.P.** Adenosine and stroke: maximizing the therapeutic potential of adenosine as a prophylactic and acute neuroprotectant. *Curr. Neuropharmacol.* 2009; 7: 3: 217–227.
66. **Zhang W.L., Lu G.W.** Changes of adenosine and its A1 receptor in hypoxic preconditioning. *Biol. Signals Recept.* 1999; 8: 4–5: 275–280.
67. **Маслов Л.Н.** Роль эритропоэтина в ишемическом preconditionировании, посткондиционировании и регенерации мозга после ишемии. *Росс. Физиол. жур.* 2010; 96: 1: 26–41.
68. **Della-Morte D., Raval A.P., Dave K.R., Lin H.W., Perez-Pinzon M.A.** Post-ischemic activation of protein kinase C epsilon protects the hippocampus from cerebral ischemic injury via alterations in cerebral blood flow. *Neurosci. Lett.* 2011; 487: 2: 158–162.
69. **Wang S., Dai Z.G., Dong X.W.** et al. Duplicate preconditioning with sevoflurane in vitro improves neuroprotection in rat brain via activating the extracellular signal-regulated protein kinase. *Neurosci. Bull.* 2010; 26: 6: 437–444.
70. **Cui X.Y., Li J.F., Han S., Zu P.Y.** Hypoxic preconditioning increases cPKC γ membrane translocation in murine brain. *Acta Physiol. Sin.* 2004; 56: 4: 461–465.
71. **Li J., Niu C., Han S.** et al. Identification of protein kinase C isoforms involved in cerebral hypoxic preconditioning of mice. *Brain Res.* 2005; 1060: 1–2: 62–72.
72. **Zhang N., Gao G., Bu X.** et al. Neuron-specific phosphorylation of c-Jun N-terminal kinase increased in the brain of hypoxic preconditioned mice. *Neurosci. Lett.* 2007; 423: 3: 219–224.
73. **Long C., Gao Y., Gao G.** et al. Decreased phosphorylation and protein expression of ERK1/2 in the brain of hypoxic preconditioned mice. *Neurosci. Lett.* 2006; 397: 3: 307–312.
74. **Соленкова Н.В., Маслов Л.Н., Дауни Дж.** АТФ-зависимые K⁺-каналы и регуляция устойчивости сердца к ишемическим и реперфузионным воздействиям. *Пат. физиол. exper. тер.*, 2006; 2: 28–31.
75. **Halestrap A.P.** A pore way to die: the role of mitochondria in reperfusion injury and cardioprotection. *Biochem. Soc. Trans.* 2010; 38: 4: 841–860.
76. **Zhang Y.B., Lu G.W., Yang M.F., Niu J.Z., Sun B.L.** Changes in Bcl-2 and Caspase-3 expressions in cortex of hypoxic preconditioning mice. *Acta Physiol. Sin.* 2008; 60: 2: 249–253.

SUMMARY

HYPOXIC PRECONDITIONING AS NOVEL APPROACH TO PROPHYLAXIS OF ISCHEMIC AND REPERFUSION DAMAGE OF BRAIN AND HEART

Maslov L.N.^{1,2}, Lishmanov Yu.B.^{1,2}, Emelianova T.V.¹, Prut D.A.¹, Kolar F.³, Portnichenko A.G.⁴, Podoksenov Y.K.¹, Khaliulin I.G.⁵, Wang H.⁶, Pei J.-M.⁷

¹ Scientific Research Institute of Cardiology of SB of RAMS, Tomsk, Russia,

² Tomsk State Pedagogical University, Tomsk, Russia,

³ Institute of Physiology, Academy of Sciences of the Czech Republic, Prague, Czech Republic,

⁴ Institute of Physiology NAS of Ukraine, Kiev, Ukraine,

⁵ University of Bristol, Bristol, Great Britain,

⁶ Liaoning Medical College, Jinzhou city, Liaoning Province, China,

⁷ Fourth Military Medical University, Xi'an, Shaanxi Province, China

Analysis of published data indicates that delayed hypoxic preconditioning essentially increases a cardiac and brain tolerance to ischemia-reperfusion. There are no experimental data in the literature on the neuroprotective effect of early hypoxic preconditioning in vivo. Clinical observations indicated that early hypoxic preconditioning exerts cardioprotective and neuroprotective effects. The single works testify that cardioprotective effect of delayed hypoxic preconditioning depend on the activation of inducible

NO-synthase, KATP-channels and KCa-channels. Neuroprotective effect of hypoxic preconditioning is a consequence: (1) erythropoietin receptor stimulation and (2) an elevation of activity of PI3-Akt and ERK1/2 kinases. The supposed end effector of brain hypoxic preconditioning is MPT-pore.

KEY WORDS: hypoxic preconditioning, ischemia, reperfusion, heart, brain.

Адрес для корреспонденции:

Маслов Л.Н.

Научно-исследовательский институт

кардиологии СО РАМН,

ул. Киевская, 111

634012 Томск, , Россия

Тел. 8 (3822) 26-21-74

E-mail: Maslov@cardio.tsu.ru

Correspondence to:

Maslov L.N.

Scientific Research Institute of Cardiology Siberian Branch

of the Russian Academy of Medical Sciences,

ul. Kievskaya, 111,

634012, Tomsk, Russia

Tel.: 8 (3822) 26-21-74

E-mail: Maslov@cardio.tsu.ru