

## ПЕРСПЕКТИВА ПРИМЕНЕНИЯ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОГО ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАНИЯ В ХИРУРГИИ

**И.М. КОЛЕСНИК<sup>1</sup>**  
**Д.А. ЕФРЕМЕНКОВА<sup>2</sup>**  
**О.В. МОЛЧАНОВА<sup>2</sup>**  
**К.С. ТРОФИМОВ<sup>2</sup>**  
**М.М. ПАПУАШВИЛИ<sup>2</sup>**

<sup>1)</sup> Курский государственный  
медицинский университет

<sup>2)</sup> Белгородский государственный  
национальный исследовательский  
университет

e-mail: kolesnik\_inga@mail.ru

В любом живом организме заложены сложные механизмы самосохранения и восстановления. Задача современной медицины – найти и изучить способы их активации. Вот почему феномен ишемического preconditionирования заслуживает самого детального изучения. Эффекты preconditionирования – цитопротекция и неоангиогенез, лежащий в основе восстановительных процессов, – важны в хирургии. Внедрение в практику фармакологических средств, способствующих активации и продлению этого естественного защитного механизма, позволит значительно улучшить результаты лечения.

Ключевые слова: ишемическое preconditionирование, фармакологическое preconditionирование, ишемия, цитопротекция, неоангиогенез.

*Все есть яд, и все есть лекарство, потому что  
только доза делает яд ядом, а лекарство лекарством.  
Парацельс*

Локальная ишемия тканей той или иной степени является непременным сопутствующим фактором различных хирургических вмешательств. При этом запускается ряд повреждающих процессов, интенсивность которых нарастает по мере того, как увеличивается продолжительность ограничения кровотока. Последствия ишемии могут быть различными, вплоть до гибели клетки. Однако ещё в середине прошлого века ученые обнаружили, что любой стимул, способный причинить повреждение, будучи примененным в дозе, близкой к порогу этого повреждения, но не достигающей его, способен защитить органы и ткани от последующей ишемии. Janoff в 1964 году для обозначения этого феномена ввел термины «толерантность» и «preconditionирование», которые часто используют как синонимы.

Под ишемическим preconditionированием понимают короткий сублетальный для клеток эпизод ишемии, активирующий защитные эндогенные механизмы, которые обеспечивают переносимость органом (тканью) последующих, более длительных и более тяжелых периодов ишемии [14]. Другое определение: ишемическая толерантность – это преходящее состояние повышенной устойчивости органов и тканей к ишемическому повреждению, обусловленное активацией эндогенных адаптивных механизмов [2]. Иногда под ишемическим preconditionированием понимают саму процедуру воздействия стимула, индуцирующего стресс для клеток, тканей или органов, но не вызывающего их повреждения, с тем, чтобы уменьшить повреждение, обусловленное тяжелым повреждающим стимулом.

Приоритет открытия феномена ишемического preconditionирования, по мнению большинства авторов, принадлежит французскому ученому С.Е. Миггу. В 1986 году он продемонстрировал, что четыре коротких эпизода окклюзии коронарной артерии, перемежающиеся пятиминутными периодами реперфузии перед длительной, сорокаминутной коронароокклюзией, уменьшали размер инфаркта миокарда у собак на 70-80% [16]. Существуют и более ранние работы. Dahl и Balfour в 1964 году установили, что короткий эпизод глобальной аноксии может значительно увеличить продолжительность жизни крыс при последующей длительной аноксии. В мозге preconditionированных животных медленнее снижалась концентрация АТФ, что могло быть обусловлено стимуляцией анаэробного гликолиза. В 1986 году Schurr и др. доказали способность мозга взрослых крыс адаптироваться к аноксии на модели гиппокампальных срезов. Толерантность была инициирована экспозицией



гиппокампаальных срезов к пятиминутному эпизоду аноксии. Электрическая активность срезов, экспонированных к короткому эпизоду аноксии, восстановилась после продолжительной аноксии, в то время как в срезах без предварительной экспозиции такого восстановления не произошло.

За сравнительно небольшой промежуток времени появилось более четырех тысяч работ, посвященных изучению ишемического прекондиционирования.

Исследования показали, что одного эпизода преходящей ишемии необходимо и достаточно, чтобы вызвать прекондиционирование [1, 2]. Защитные свойства проявляются уже через 5 минут реперфузии. Тогда наступает первая фаза толерантности, или «раннее прекондиционирование». Продолжительность её 1-2 часа. Затем эффект исчезает и возобновляется в промежуток времени от 24 до 96 часов. Это вторая фаза толерантности, или «позднее прекондиционирование», обусловленное фенотипическом репрограммингом клетки [1, 10]. Теоретически адаптация к ишемии может быть следствием как ишемического прекондиционирования, так и роста коллатерального кровотока. Факт, что ишемическое прекондиционирование не зависит от вовлечения коллатеральных кровеносных сосудов, подтверждается многочисленными исследованиями и тем, что во всех экспериментальных моделях без развитых коллатералей (крысы, свиньи, кролики) имеет место феномен.

Ещё С.Е. Мургу и соавт. отметили в своих исследованиях, что распространенность некроза в зоне риска была обратно пропорциональна коллатеральному кровотоку у собак, не подвергавшихся ишемическому прекондиционированию, но зависимость становилась противоположной при его применении. Следовательно, коллатеральный кровоток препятствовал развитию феномена, что приводило к снижению переносимости последующей продленной ишемии.

Для миокарда, который подвергается первому эпизоду полноценного ишемического прекондиционирования, характерны метаболические и физиологические изменения, соответствующие обратимому повреждению, включая снижение пула адениннуклеотидов, избыток внутриклеточной глюкозы, избыток креатинфосфата, и станнинг [7, 11]. Реакция на второй эпизод ишемии после прекондиционирования существенно отличается от реакции интактного миокарда. Важно, что намного более медленно расходуется АТФ, накапливаются ионы водорода (т.е. медленнее нарастает внутриклеточный ацидоз). Ситуация замедленного анаэробного гликолиза (а это главный путь синтез АТФ в условиях тяжелой ишемии), при одновременном снижении скорости истощения запасов высокоэнергетических фосфатов, легче всего объясняется снижением потребности в энергии тканей, подвергшихся предварительному воздействию ишемии [7, 9]. Низкий уровень внутриклеточного АТФ, высокие уровни лактата и ионов водорода тесно коррелируют с ишемической смертью клетки. Прекондиционированная ткань дольше сохраняет АТФ, в ней замедляется развитие осмотической перегрузки и внутриклеточного ацидоза. Задержка изменений, характерных для ишемической смерти клетки, объясняет замедление перехода к необратимости. Прекондиционированная ткань погибает медленнее, однако нельзя объяснять это только снижением потребности клетки в энергии.

Точные клеточные механизмы реализации феномена не прояснены до конца, несмотря на интенсивное изучение. Есть основания полагать, что ишемический стимул запускает сразу несколько параллельных биохимических каскадов, направленных на защиту клетки. Такое разнообразие путей активации ишемического прекондиционирования свидетельствует об исключительной важности этого феномена: даже если в силу каких-то обстоятельств блокируется один из путей, остальные позволяют полноценно запустить защитный механизм.

Молекулярные механизмы принято рассматривать в соответствии с концепцией последовательного трехступенчатого развертывания протекторного эффекта. Механизм ишемического прекондиционирования запускается через триггеры. В качестве триггеров рассматривают вещества, высвобождаемые в процессе ишемии (оксид азота, ацетилхолин, брадикинин, опиоиды, аденозин, норадреналин, свободные радикалы, кальций). В процесс через вторичных биохимических «посредников» (мессенджеров) включаются сложные биохимические пути. Мессенджерами выступают внутриклеточные протеинкиназы, тирозинкиназы и митогенактивируемые протеинкиназы [1]. Конечным эффекторным элементом наиболее вероятно являются АТФ зависимые калиевые каналы. Реализацию их защитного потенциала связывают с

гиперполяризацией мембраны вследствие их открытия, активацией системы оксида азота, антиапоптотическими механизмами [4, 5, 12]. Каналы этого типа располагаются на плазматической мембране нервных клеток, на внутренней мембране митохондрий, широко представлены в эндотелии и гладкомышечных клетках сосудов. Все их изоформы способны принимать участие в реализации защитного эффекта preconditionирования. Однако в настоящее время большинство исследований направлено на изучение роли митохондриального и плазмаллельного пула [4, 5]. В ряде исследований в качестве эффектора также рассматривается протеинкиназа С. Другие исследователи склонны рассматривать этот цитокин в качестве медиатора в каскаде передачи сигнала для открытия АТФ зависимых калиевых каналов, которые выполняют роль дистального медиатора либо эффектора [1].

Триггерами рассматриваются вещества, высвобождаемые в процессе ишемии и, возможно, при реперфузии, которые индуцируют запуск цепной реакции в клетках. Последовательность специфических биохимических реакций вызывает изменения метаболизма клетки, позволяющие пережить повторный эпизод ишемии существенно дольше.

«Позднее preconditionирование» менее изучено, чем «раннее», но представляет большой интерес. Первоначально оно было описано как период повышенной толерантности миокарда к летальному ишемическому повреждению в острых экспериментах на кроликах и собаках, возникающий через 24 часа после индукции процесса [11, 16]. Позднее было выявлено, что данный этап не только снижает объем некротической зоны, но и стимулирует процессы восстановления ишемизированных тканей. Важную роль в регенерации тканей после их ишемического повреждения играет ангиогенез.

После первичного ишемического эпизода начинается фенотипический репрограмминг, вследствие которого включается индукция синтеза оксида азота и клетки экспрессируют индуцибельные ферменты, признанные медиаторами отсроченной кардиопротекции: индуцибельную NO синтазу, циклооксигеназу второго типа, марганецсодержащую супероксиддисмутазу, альдозоредуктазу. Начинается синтез белков теплового шока, которые вовлечены в стабилизацию цитоскелета. Далее, в случае наступления ишемического эпизода в период «второго окна» цитопротекции, медиаторные ферменты могут немедленно продуцировать протективные молекулы-эффекторы [10]. Назначение акцепторов свободных радикалов устраняет развитие поздней фазы ИПК и ухудшает переносимость ишемических эпизодов [1]. В механизмах сигналтрандукции для поздней фазы ИПК значение имеет активация протеинкиназ, митогенактивируемых протеинкиназ и тирозинкиназ [1]. Эти ферменты опосредуют ряд эффектов позднего ИПК, в том числе снижают степень апоптоза и меняют интенсивность воспалительной реакции через модуляцию синтеза провоспалительных факторов. Индуцирование ишемической толерантности сопровождается существенным изменением экспрессии генов. Это наводит на предположение о том, что preconditionирование стимулирует фундаментальное геномное перепрограммирование клеток, что формирует цитопротекцию и выживание. В ответ на стимулы ишемического preconditionирования осуществляется либо повышение уровня регуляции, либо снижение уровня регуляции сотен генов [10]. Изменения в экспрессии генов отличаются для опасной ишемии и ишемического preconditionирования. Повидимому, preconditionирование ослабляет реакцию на ишемию. Толерантность, индуцированная ишемическим preconditionированием, изменяет экспрессию генов, участвующих в процессе угнетения метаболических последовательностей, иммунных реакций, а также в активности ионных каналов и свёртываемости крови [10].

Одним из ключевых регуляторов геномной реакции после ишемического preconditionирования является индуцируемый гипоксией фактор транскрипционного активатора (HIF). Данный белок является гетеродимером с нестабильной  $\alpha$ -подгруппой (HIF $\alpha$ ) и стабильной  $\beta$ -подгруппой (HIF $\beta$ ) [10, 13]. Регуляция данного фактора осуществляется сохранившейся в процессе эволюции последовательностью, опосредованной зависящим от кислорода, посттрансляционным гидроксигированием HIF $\alpha$ . При обычных кислородных условиях HIF $\alpha$  подвергается гидроксигированию на двух остатках пролина посредством членов семейства домена пролил-4-гидроксилазы, генерируя участок связи для компонента комплекса



убиквитинлигазы. Полиубиквитинирование связывает HIF $\alpha$  для протеасомной деградации. Активность белков домена пролил-4-гидроксилазы полностью зависит от кислорода. В условиях гипоксии HIF $\alpha$  не подвергается процессу деградации; он накапливается, образует димеры с  $\beta$ -подгруппой и трансактивирует около 100 генов. Эти гены кодируют белки, участвующие в транспортировке кислорода (эритропоэтин), ангиогенезе (фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) и ангиопоэтин-2), вазомоторном контроле (адреномедуллин и  $\beta$ -адренергические рецепторы), выживании клеток (VEGF и эритропоэтин), регуляции pH (карбоангидразы) и обмене энергии (транспортёры глюкозы и гликолитические ферменты). Поэтому HIF может поддерживать оксигенацию тканей и сохранение энергии в клетках после ишемии. Ишемическое прекондиционирование активирует HIF1 (наиболее известный член семейства HIF) и его целевые гены. Активация HIF1 является нейропротективной [10], в то время как делеция HIF1 $\alpha$  (с нейронной спецификой) усиливает степень повреждения головного мозга на экспериментальной модели приступа. Кроме того, наблюдается повышение уровня регуляции HIF и его целевого гена VEGF в нейронах, связанных (но находящихся на расстоянии от нее) с инфарктной зоной [13]. В связи с тем, что нейроны, связанные с инфарктным повреждением, находятся под риском замедленной нейронной гибели в результате утраты трофической поддержки окружающими клетками в повреждённой зоне, повышение уровня регуляции трофических цитокинов может предотвратить нейронную гибель и поддержать аксональный спрутинг в периферические отделы очага ишемии (в пенумбре). По сравнению с явлениями при очаговой ишемии головного мозга делеция HIF1 $\alpha$  (с нейронной спецификой) снижает степень повреждения головного мозга на мышинной модели общей ишемии. Осуществляется снижение уровня регуляции способствующих апоптозу генов, в то время как регуляция прототипных, зависящих от HIF, нейропротективных генов осуществляется аналогичным образом при отсутствии и при наличии HIF1 $\alpha$  в головном мозге. Это наводит на предположение о функциональной избыточности их транскрипционного контроля в данной экспериментальной стратегии. Данное предположение поддерживается наблюдением о том, что транскрипционный отклик на гипоксию контролируется не только HIF1 $\alpha$ , но и EPAS1 (белок эндотелиального домена PAS 1; ранее известный как HIF2 $\alpha$ ). Кроме того, мыши с модифицированным HIF1 $\alpha$  сохраняют свою способность развития ишемической толерантности в результате ишемического прекондиционирования, что подкрепляет вывод о том, что HIF1 $\alpha$  не является важным для формирования устойчивой нейропротекции. Как бы то ни было, ситуация является более комплексной, так как HIF осуществляет трансактивацию не только факторов, способствующих выживанию, но и способствующих апоптозу белков (таких как BNP3). Так же как и для других регулирующих факторов, вовлечённых в реакцию на стресс, HIF координирует как механизмы клеточного выживания, так и механизмы клеточной гибели [13].

Одним из механизмов развития ишемической адаптации сердца считается стимуляция синтеза NO под действием ишемии и последующей реперфузии. Данные об участии оксида азота в реализации защитного эффекта классического ишемического прекондиционирования противоречивы.

Отдельно стоит остановиться на «гипотезе оксида азота» и отношении поздней фазы ишемического прекондиционирования. Данная гипотеза была предложена группой R. Bolli в 1998 г. [19]. Основные ее положения сводятся к следующему.

1. Оксид азота (NO) играет ключевую роль как в инициации, так и в опосредовании феномена «позднего прекондиционирования»;

2. В роли триггера «позднего прекондиционирования» оксид азота выступает в ходе первого кратковременного ишемического эпизода, когда он вызывает повышенное образование NO (предположительно, за счет эндотелиальной NO-синтазы) и супероксиданионрадикала. Взаимодействуя между собой, NO и O<sub>2</sub> образуют пероксинитритрадикал. Пероксинитрит, в свою очередь, активирует  $\epsilon$ -изоформу протеинкиназы C ( $\epsilon$ -PKC). Стимуляция  $\epsilon$ -PKC может также осуществляться и другими активными формами кислорода, являющимися дериватами O<sub>2</sub>;

3. Активация  $\epsilon$ -изоформы протеинкиназы C запускает комплексный сигнальный каскад, включающий активацию различных тирозинкиназ, митогенактивируемых протеинкиназ и транскрипционного фактора. Эти механизмы приводят к повышению транскрипции гена индуцируемой NO-синтазы и, как

следствие, к повышению активности этого фермента во временной интервал отсроченной фазы защиты ишемического прекондиционирования (день 2, следуя оригинальной терминологии R. Bolli).

В развитии ишемического прекондиционирования имеют значение две различные изоформы NO-синтаз (NOS): кальцийзависимая эндотелиальная (eNOS), участвующая в ранних фазах ишемического прекондиционирования, и кальцийнезависимая индуцируемая (iNOS), генерирующая оксид азота для защиты миокарда позднее. Выявлено, что на ранних стадиях формирования поздней фазы ишемического прекондиционирования оксид азота синтезируется за счет активации эндотелиальной, а позднее (через 24 часа) – за счет индуцибельной NO синтазы [11, 19].

Авторы «гипотезы оксида азота» считают, что именно повышенная активность iNOS, регистрируемая через 24-72 часа после инициируемого ишемического эпизода, является ответственной за реализацию кардиопротективного эффекта отсроченной фазы ишемического прекондиционирования. Клинический опыт использования нитратов для защиты миокарда от ишемии, реализующих свой эффект через синтез NO, согласуется с этой гипотезой.

По мнению R. Bolli, триггером для развития «позднего прекондиционирования» являются также реактивные формы кислорода (РФК), некоторые из них реагируют с оксидом азота и образуют другие свободные радикалы, такие как пероксинитрит [19]. Нитроксил, еще одно одноэлектронное производное оксида азота, обеспечивает миокардиальную защиту аналогично ишемическому прекондиционированию и большую, чем непосредственно оксид азота. То есть реактивные формы NO необходимы и достаточны для защиты миокарда от реперфузионного повреждения.

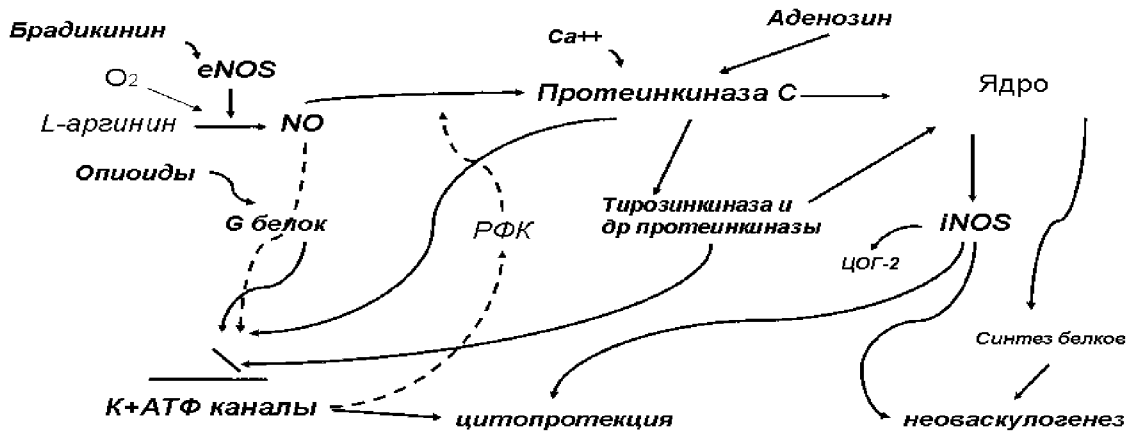
Фрагмент механизма ишемического прекондиционирования представлен на рисунке.

Чтобы запустить защитный эффект ишемического прекондиционирования, требуется достижение минимального порогового времени ишемии до начала реперфузии. Слишком короткий эпизод ишемии или неполноценная реперфузия не формируют защиту от последующего ишемического воздействия [1, 10]. Наблюдается индивидуальная и возрастная вариабельность пороговой реакции. У пожилых пациентов эффективность ишемического прекондиционирования снижается. Центральным убеждением в исследовании прекондиционирования является то, что стимул прекондиционирования должен применяться на уровне ниже порога повреждения и не вызывать повреждения [18]. Поэтому теоретически допускаемая реакция стимула прекондиционирования варьирует от отсутствия отклика при низкой интенсивности до защищенного состояния при более высокой степени выраженности. Последующее увеличение степени интенсивности раздражителя может стать причиной очевидного повреждения. Терапевтический диапазон прекондиционирования является весьма узким [18]. Такое титрование раздражителей прекондиционирования, при котором они оказывают своё действие и не вызывают повреждения тканей, является не только затруднительным, но и потенциально невозможным.

Понимание того, что воздействие ишемической атакой на патологически измененную ткань рискованно и не всегда выполнимо, подтверждает целесообразность изучения эффектов дистантного прекондиционирования [15, 17]. Феномен был описан в 1993 году. Независимо друг от друга два ученых – T. McClanahan и K. Prziclenk – продемонстрировали возможность инициации процесса прекондиционирования одних органов кратковременными эпизодами ишемии/реперфузии других, удаленных органов. Открытие подтвердило предположение о том, что эффект прекондиционирования реализуется не локально, а представляет систему многоуровневого иерархического дублирования, включающую нейрогенный компонент, гуморальный и внутриклеточный [10]. Последнее привело к необходимости поиска гуморального агента, выделяющегося в ответ на ишемию и способного при экзогенном введении инициировать процесс без ишемии. С клинической точки зрения прекондиционирование фармакологическими средствами выглядит предпочтительнее, так как технологически проще и лишено потенциальной опасности ишемических эпизодов для патологически измененных тканей [18]. Еще больший интерес для клинического применения представляет возможность дозировать введение фармакологических средств, что делает

управляемым временной интервал периода толерантности к ишемии. Исследование механизмов preconditionирования, открытие новых фармакологических мишеней не теряют своей актуальности.

*Подпороговый ишемический эпизод*



**Рис. Фрагмент механизма ишемического preconditionирования**

K<sup>+</sup>ATP каналы – ATP-зависимые калиевые каналы; eNOS – эндотелиальная NO-синтаза; iNOS – индуцибельная NO-синтаза; L-NAME – N-нитро-L-аргинина метиловый эфир; NO – оксид азота; РФК – реактивные формы кислорода; ЦОГ-2 – циклооксигеназа-2

Наиболее изучены эффекты preconditionирования на сердце и головной мозг. Однако предполагаемый механизм реализации феномена указывает на возможность его универсального использования в хирургии для защиты органов и тканей в условиях нарушения кровообращения.

Изначально исследователи описывали только цитопротекторный эффект ишемического preconditionирования, однако доказано, что preconditionирование индуцирует экспрессию генных программ, вовлечённых не только в цитопротекцию, но и в восстановительные механизмы, в основе которых лежит ангиогенез. Многочисленные исследования изучали церебральную перфузию на животных, которые подвергались и не подвергались процедуре preconditionирования в острой фазе после вредной для здоровья ишемии головного мозга. Они не показали заметного увеличения церебрального кровотока в толерантном состоянии. В сравнении с острой фазой увеличение церебрального кровотока в подострой фазе после ишемии отмечалось в пенумбре церебральных ишемических повреждений у животных, подвергавшихся процедуре preconditionирования. Кроме того, ишемическая толерантность связана с сохранением микрососудистой перфузии в процессе приступа. Сохранение церебрального кровотока сопровождается индуцированием многочисленных генов, вовлечённых в процессы вазорегуляции и ангиогенеза, а также повышенной плотностью сосудов спустя 24 часа после preconditionирования [10]. Ангиогенез играет важную роль в регенерации нейронов после приступа, а рост новых сосудов стимулируется VEGF и цитокинами эритропоэтина, которые регулируются HIF1 [10].

Таким образом, феномен ишемического preconditionирования заслуживает самого детального изучения. Внедрение в практику подходов, способствующих активации и продлению действия этого естественного защитного механизма, позволит значительно уменьшить последствия локальной ишемии органов и тканей в хирургической практике. Особый интерес вызывает влияние ишемического preconditionирования на неоангиогенез, являющийся основой репаративных и регенеративных процессов.

**Исследование выполнено в рамках государственного задания на НИОКР (госконтракт №4.913.2011).**

**Литература**

1. Бокерия, Л.А. Природа и клиническое значение «новых ишемических синдромов» / Л.А. Бокерия, И.Н. Чичерин. – М.: НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2007. – 302 с.
2. Влияние дистантного прекондиционирования на выживаемость ишемизированных тканей / И.М. Колесник, М.В. Покровский, В.А. Лазаренко и др. // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2010. – Т. 3, № 3. – С. 214-217.
3. Дистантное и фармакологическое прекондиционирование – новые возможности стимуляции неоваскулогенеза / И.М. Колесник, М.В. Покровский, О.С. Гудырев и др. // Кубанский научный медицинский вестник. – 2010. – № 6. – С. 56-58.
4. Преко́ндиционирование как метод нейропротекции при моделировании инфаркта мозга / Р.М. Худоерков, Н.С. Самойленкова, С.А. Гаврилова и др. // Анналы клин. и эксп. неврологии. – 2009. – Т. 3, № 2. – С. 26-30.
5. Роль АТФ-зависимых калиевых каналов в процессе гипоксического и ишемического преко́ндиционирования у крыс с фокальной ишемией мозга / Н.С. Самойленкова, С.А. Гаврилова, А.И. Дубина и др. // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2007. – Т. 4, № 24. – С. 68-77.
6. Bolli, R. Cardioprotective function of inducible nitric oxide synthase and role of nitric oxide in myocardial ischemia and preconditioning: an overview of a decade of research / R. Bolli // J. Mol. Cell. Cardiol. – 2001. – Vol. 33. – P. 1897-1918.
7. Cellular mechanisms of contractile dysfunction in hibernating myocardium / V. Bito, F.R. Heinzel, F. Weidman et al. // Circ. Res. – 2004. – Vol. 94. – P. 794-801.
8. Dave, K.R. Remote organ ischemic preconditioning protect brain from ischemic damage following asphyxial cardiac arrest / K.R. Dave, I. Saul, R. Prado // Neurosci. Lett. – 2006. – Vol. 404. – P. 170-175.
9. Depre, C. Cardioprotection in stunned and hibernating myocardium / C. Depre, S.F. Vatner // Heart Fail. Rev. – 2007. – Vol. 12. – P. 307-317.
10. Dirnagl, U. Preconditioning and tolerance against cerebral ischaemia from experimental strategies to clinical use / U. Dirnagl, K. Becker, A. Meisel // Lancet. – 2009. – Vol. 8, № 4. – P. 398-412.
11. Downey, J.M. Signaling pathways in ischemic preconditioning / J.M. Downey, A.M. Davis, M.V. Cohen // Heart. Fail. Rev. – 2007. – Vol. 12. – P. 181-188.
12. Gross, G.J. К<sub>ATP</sub> channels and myocardial preconditioning: an update / G.J. Gross, J.N. Peart // Amer. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. – 2003. – Vol. 285. – P. 921-930.
13. HIF-1 regulates cytochrome oxidase subunits to optimize efficiency of respiration in hypoxic cells / R. Fukuda, H. Zhang, J.W. Kim et al. // Cell. – 2007. – Vol. 129. – P. 111-122.
14. Kirino, T. Ischemic tolerance / T. Kirino // J. Cerebr. Blood. Flow. Metabol. – 2002. – Vol. 22. – P. 1283-1296.
15. Limb remote-preconditioning protects against focal ischemia in rats and contradicts the dogma of therapeutic time windows for preconditioning / C. Ren, X. Gao, G.K. Steinberg, H. Zhao // Neuroscience. – 2008. – Vol. 151. – P. 1099-1103.
16. Murry, C.E. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium / C.E. Murry, R.B. Jennings, K.A. Reimer // Circulation. – 1986. – Vol. 14. – P. 1124-1136.
17. Remote ischaemic conditioning before hospital admission, as a complement to angioplasty, and effect on myocardial salvage in patients with acute myocardial infarction: a randomized trial / H.E. Botker, R. Kharbanda, M.R. Schmidt et al. // Lancet. – 2010. – Vol. 375. – P. 727-734.
18. Sommer, C. Ischemic preconditioning: postischemic structural changes in the brain / C. Sommer // J. Neuropathol. Exp. Neurol. – 2008. – Vol. 67. – P. 85-92.
19. The nitric oxide hypothesis of late preconditioning / R. Bolli, B. Dawn, X.L. Tang et al. // Basic. Res. Cardiol. – 1998. – Vol. 93. – P. 325-338.

**THE PERSPECTIVE OF PHARMACOLOGICAL PRECONDITIONING USE IN SURGERY**

**I.M. KOLESNIK<sup>1</sup>**  
**D.A. EFREMENKOVA<sup>2</sup>**  
**O.V. MOLCHANOVA<sup>2</sup>**  
**K.S. TROFIMOV<sup>2</sup>**  
**M.M. PAPUASHVILI<sup>2</sup>**

<sup>1)</sup> *Kursk State Medical University*

<sup>2)</sup> *Belgorod National Research University*

*e-mail: kolesnik\_inga@mail.ru*

In any living organism the complex mechanisms of self-preservation and restoration are incorporated. The aim of modern medicine is to research and find ways to activate them. That is why the phenomenon of ischemic preconditioning deserves a detailed study. Effects of preconditioning – cytoprotection and angiogenesis, underlying the restorative processes, are important in surgery. The implementation of pharmacological agents that promote the activation and extension of this natural defense mechanism into a practice will significantly improve the treatment results.

Key words: ischemic preconditioning, pharmacological preconditioning, ischemia, cytoprotection, neoangiogenesis.