



УДК 615-005-085:617

РОЛЬ ОКСИДА АЗОТА В СИГНАЛЬНОМ КАСКАДЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАНИЯ ПРИ ИШЕМИЧЕСКИ-РЕПЕРФУЗИОННЫХ ПОВРЕЖДЕНИЯХ МИОКАРДА

Л.М. ДАНИЛЕНКО

*Белгородский
государственный
национальный
исследовательский
университет*

*e-mail: miladanilen-
miladanilen-
ko@yandex.ru*

Оксид азота (NO) является вазоактивным газом, имеющим влияние на кровеносные сосуды, свободно проникает в клетку и оказывает на нее физиологическое воздействие. Результаты последних исследований подтвердили роль NO в кардиопротекторном эффекте ишемического preconditionирования (ИП). Влияние оксида азота при ишемической реперфузии, направленное на митохондрию, считается конечной целью кардиопротекции. Если сигнальный путь оксида азота прерван или ограничен, кардиопротекция посредством preconditionирования не осуществляется. При preconditionировании путь начинается в мембране сарколеммы, а затем направляется в цитоплазму посредством множества каскадов энзимов, включая синтазу оксида азота (NOS), растворимую гуанилатциклазу (sGC) и протеинкиназу G (PKG). Таким образом, сигнал передается в митохондрии, где и происходит кардиопротекция. Доказано, что митохондрия осуществляет защиту сердца от ишемически-реперфузионных повреждений с помощью открытия митохондриальных АТФ-зависимых K^+ -каналов и с помощью преобразования пропускной способности митохондрии. Изучение данных фармакологических подходов может быть использовано при разработке стратегии кардиопротекции в клинике при ишемически-реперфузионных повреждениях миокарда.

Ключевые слова: оксид азота, ишемическое preconditionирование, ишемически-реперфузионные повреждения, сердце.

Острый инфаркт миокарда является одной из самых частых причин смерти во всем мире [20]. Он возникает, при перекрытии большой эпикардиальной коронарной артерии сгустком тромбозной крови или липидным скоплением. Когда продолжительность ишемии составляет 20-40 минут, появляются необратимые повреждения, приводящие к инфаркту миокарда [21]. Для различных биологических видов этот промежуток времени разный. Например, более скорое развитие инфаркта демонстрируется у мелких грызунов с маленьким сердцем, высоким сердечным ритмом, низким коллатеральным током крови, а у крупных животных развитие инфаркта значительно медленнее [22].

Прогрессирующие и необратимые повреждения сердца вследствие миокардиальной ишемии могут быть остановлены только незамедлительной реперфузией.

Однако, помимо положительных эффектов реперфузии миокарда в отношении сохранения жизнеспособности миокарда, собственно реперфузия может оказывать и неблагоприятное воздействие, обозначаемое термином «реперфузионное повреждение» [23].

Необратимые реперфузионные повреждения определяют как повреждения, причиненные реперфузией после ишемического приступа, которые приводят к смерти и гибели клеток, которые получили лишь реверсивные повреждения, но погибли во время предшествующего ишемического приступа [21].

При ишемии кардиомиоциты теряют кислород и энергию. В нормальных условиях сарколеммальный Na^+/H^+ -обмен не активирован. При ишемии в ответ на быстро развивающийся внутриклеточный ацидоз и, возможно, на другие стимулирующие факторы его активность повышается. Усиление ацидоза вследствие анаэробного обмена веществ повышает выброс Na^+ через Na^+/H^+ -обменники и приводит к истощению АТФ для Na^+/K^+ -АТФ-активности, что в свою очередь тормозит высвобождение Na^+ из клетки. Это приводит к скоплению Na^+ в цитоплазме. Большое количество Na^+ в цитоплазме заставляет работать Na^+/Ca^{2+} -обменники в обратном направлении и приводит к перенасыщению Ca^{2+} . В итоге возросший уровень цитозольного Ca^{2+} ведет к открытию митохондриальных проводящих пор и к гибели клеток [25]. Большая площадь поражения инфарктом и нарушение в тканях физиологических функций могут привести к остановке сердца. В связи с этим предупреждение и защита сердца от ишемии и реперфузионных повреждений являются одной из основных задач в кардиологии [26-31].

Известно, что ишемическое preconditionирование оказывает кардиопротекторное действие при ишемически-реперфузионных повреждениях. Его различные эффекты при кардиопротекции включают множество факторов, в том числе и сигнальные пути оксида азота [32].



Ишемическое прекондиционирование это стимуляция краткосрочного ишемического приступа в сердечной мышце для значительного уменьшения повреждений тканей вследствие длительной ишемии [26]. Ишемическое прекондиционирование как мощный метод кардиопротекции был представлен С. Мунгу и соавт в 1986 г. В экспериментах было показано, что предварительные прерывистые 5- минутные эпизоды окклюзии коронарной артерии с последующими 5- минутными интервалами реперфузии (ишемия/реперфузия) приводят к уменьшению размеров ишемического некроза сердечной мышца на 75% (по сравнению с контрольной группой собак, которым не проводился своеобразный 5- минутный тренинг - ишемия/ реперфузия) в ответ на остановку кровообращения в течение 40 минут [27]. В этом исследовании не было существенных отличий в коллатеральном токе крови в обеих группах. Данные результаты предполагают, что резистентность сердечной мышцы к ишемически-реперфузионным повреждениям не связана с местным током крови. Результаты кардиопротекции ИП были продемонстрированы на различных видах подопытных животных, включая крыс, мышей, кроликов, кур и свиней [28–32]. Проведенные множественные исследования, подтвердили способность ИП защитить сердце от ишемически-реперфузионных повреждений, но нужно отметить что эффект этот весьма краткосрочен и его механизм до конца не ясен. Полученные положительные экспериментальные данные о возможности коррекции морфофункциональных изменений короткими эпизодами ишемии-реперфузии при экспериментальном гестозе [1, 3].

Совсем недавно было обнаружено, что основные процессы и конечная цель механизма кардиопротекции посредством ишемического прекондиционирования относятся к снижению митохондриальной проницаемости (МРП) [20]. Любой лекарственный препарат, блокирующий митохондриальную проницаемость, например такой как циклоспорин А, способен с имитировать эффект ишемического прекондиционирования [25].

Даже после того, как ишемическое прекондиционирование было впервые описано С. Мунгу и соавт в 1986 г., его механизмы в целом оставались неясны в течение нескольких следующих лет. Единственным намеком из исследований на различных биологических видах было то, что ишемическое прекондиционирование не было вовлечено в коронарный ток крови в поврежденной области [33].

В 1991 Liu et al обнаружили, что стимуляция сердечной мышцы G₁-связанного аденозинового рецептора первого типа (A₁) необходима для достижения эффекта прекондиционирования [33]. Исследования также показали, что защита посредством ишемического прекондиционирования может быть нивелирована с помощью блокатора аденозиновых рецепторов, тогда как инфузия аденозина или A₁-агониста -1-(фенил-2R-изопропила) аденозина, может сократить степень инфаркта. Вследствие этого, кардиопротекция посредством ишемической реперфузии была достигнута, в то время как ишемический миокард ускоренно разложил АТФ до аденозина, который впоследствии накопился в этой зоне [26].

Брадикинин и опиоидные рецепторы также вовлечены в процесс ишемического прекондиционирования [34–36]. Во время ишемического прекондиционирования брадикинин и эндогенные опиоиды высвобождаются из сердца, что происходит совместно с выработкой аденозина в результате метаболического распада АТФ [25]. Данные 3 лиганда активируют соответствующие им G-протеиновые спаренные рецепторы, которые работают на выходе для защиты сердца от ишемических повреждений [26].

Известно, что протекция путем ишемического прекондиционирования не сводится к нулю, если заблокирован только один из трех рецепторов. Кроме того предположено, что комбинирование двух или более стимуляторов рецепторов оказывает аддитивный кардиозащитный эффект при ишемически-реперфузионных повреждениях [37]. Дальнейшие исследования показали, что возрастающее количество циклов прекондиционирования приводит к повышению сопротивляемости сердца [38]. Дополнительные краткие циклы ишемической реперфузии приводят к увеличению количество триггерных агентов, одним из которых является и оксид азота [38].

Оксид азота – это сигнальная молекула, которая действует на сердечно-сосудистую систему как вазодилатирующий фактора [39]. У пациентов-гипертоников уровень метаболитов оксида азота (нитриты и нитраты) значительно снижается по сравнению с нормой и обратно пропорционален уровню кровяного давления [39]. Для сердца оксид азота известен как важный регулятор сердечной сократимости при физиологических условиях [40]. В кардиомиоцитах представлены все три изофермента NO-синтазы: нейрональная NOS (nNOS, NOS₁), индуцибельная NOS (iNOS, NOS₂) и эндотелиальная NOS (eNOS, NOS₃) [40]. Несмотря на то, что оксид азота является молекулой с высокой растворимой способностью, которая способна свободно впитываться мембраной, многие исследования показали, что регуляция nNOS и eNOS вследствие их компартментализации происходит по-разному. nNOS локализуется в саркоплазматической сети, в то время как eNOS – на поверхности сарколеммы [40]. Каждый тип NOS представляет различные модуляции сердечных сокращений. Если активация nNOS усиливает



реакцию β -адренергической стимуляции [41], то активация eNOS наоборот ее подавляет [42]. pNOS и eNOS являются мембраносвязанными ферментами и регулируют кардиомиоциты при физиологических состояниях, в то время как iNOS является растворимым ферментом, который демонстрирует более слабую выраженность при физиологических состояниях [42]. Как известно, многие факторы вовлечены в регуляцию стимуляции iNOS, она экспрессируется в клетках эндотелия и макрофагах только при патологических процессах, прежде всего при воспалении. Этот фермент участвует в синтезе провоспалительных цитокинов — фактора некроза опухоли-ФНО, интерлейкина- ip . iNOS-синтаза экспрессируется также в сердце при инфаркте миокарда, миокардите, сердечной недостаточности [43]. Синтез NO происходит при переходе L-аргинина в цитруллин при участии целого ряда коферментов, в том числе никотинамид-адениндинуклеотидфосфат (НАДФ) и флаavin-моноклеотид (ФМН) [43].

Проникнув в гладкомышечную клетку сосуда, NO связывается с протетической группой гема растворимой гуанилатциклазы (sGC), в результате чего резко и быстро увеличивается количество циклического гуанозинмонофосфата (сGMP) [43]. сGMP-зависимая протеинкиназа (PKG) в дальнейшем также активируется, стимулируя действие многочисленных физиологических процессов регуляции в кардиомиоцитах. В результате активность Ca^{2+} канала L-типа подавляется оксидом азота через сGMP-зависимые каналы [44-46]. Более того, фосфорилирование субъединицы $\alpha_1\text{C}$ в позиции Ser⁵³³ LTCC (Ca^{2+} канала L-типа) может быть развито активацией сGMP-зависимой протеинкиназы (PKG), приводящей к блокаде Ca^{2+} - потока L-типа ($\text{I}_{\text{Ca,L}}$) [44]. Степень кальциевого захвата в сердечном саркоплазматическом ретикуле (SR) может быть повышена с помощью оксида азота путем усиления фосфорилирования фосфоламбана [47]. Оксид азота, который высвобождается из nNOS, когда он связывается с супероксид-анионом, может образовывать пероксинитрит, который оказывает специфическое воздействие на фосфоламбан [47]. Отдельно от изучения воздействия оксида азота и сGMP на кальциевые каналы, также имеются данные регуляции других кардиальных ионных каналов. АТФ-чувствительные калиевые каналы активируются донорами оксида азота, что приводит и к активации PKG, и к сGMP-независимому эффекту [38, 39]. Кардиостимулирующий поток (I_t), активируемый гиперполяризацией, также активируется оксидом азота и сGMP-зависимым путем в клетках синусового узла изолированного сердца морской свинки и в клетках ушка правого предсердия человека [50, 51].

Роль сигнального пути оксида азота в клетке при ишемическом прекондиционировании. Оксид азота и его сигнальный путь обеспечивают кардиопротекцию при ишемически-реперфузионных повреждениях [19]. Множественные исследования продемонстрировали кардиопротективный эффект и эндогенного, и экзогенного оксида азота при ишемическом прекондиционировании. Сведения о кардиопротективном эффекте оксида азота впервые были продемонстрированы в 1995г, но другой отчет в том же самом году показал обратный результат [52, 53]. Williams et al. сообщили, что эндогенный оксид азота играет существенную роль в сокращении зоны повреждения инфарктом после 30-минутного периода ишемии и 120-минутного периода реперфузии в сердце кролика *in vivo* [52]. Введение L-нитро-аргинина (L-NA), неспецифического ингибитора NOS, перед коронарной окклюзией и во время реперфузии, способствовало увеличению области инфаркта по сравнению с группой контроля. К тому же, не было существенных отличий в размерах зон поражения инфарктом в L-NA-группах до и после коронарной окклюзии [52]. Несмотря на эти результаты, Woolfson et al. сообщили, что когда изолированное сердце кролика (*in vitro*) было перфузировано N-нитро-L-аргинин-метил-эфиром (L-NAME), неспецифическим ингибитором NOS, в течение 10 минут до коронарной окклюзии, в течение 15 минут реперфузионного периода, спустя 45 минут ишемии и 180 минут реперфузионного эпизода, размер зоны инфаркта снизился по сравнению с группой, контроля [53]. Причиной этих противоречивых результатов может быть использование разных моделей для исследований, а также различия в продолжительности воздействия ингибиторов NOS или продолжительности ишемически-реперфузионных эпизодов. Кроме того, оксид азота считается про-апоптотическим фактором, когда он реагирует с супероксид-анионом до получения пероксинитрита [54]. Это может происходить вследствие миокардиальных повреждений при ишемически-реперфузионных состояниях, обнаруженных Woolfson et al. [53], которые также выяснили, что ингибиторы NOS могут сокращать зону поражения инфарктом в не прекондиционированных сердцах после ишемически-реперфузионных повреждений [53]. Тем не менее, механизм действия оксида азота в сердце малоизучен и нуждается в дальнейших исследованиях.

Влияние источников NO при ишемически-реперфузионных повреждениях миокарда. Кардиопротективный эффект оксида азота при ишемически-реперфузионных повреждениях был подтвержден Zhao et al. in 1997 [45], когда ими было предположено, что монофосфорил-липид А (MLA) имеет эффект, схожий с эффектом ишемического прекондиционирования вследствие роста активности iNOS после коронарной окклюзии и реперфузии в сердце кролика [45], роль iNOS в кардиопротекции при ишемически-реперфузионных повреждениях, бы-



ла подтверждена и при использовании аминогуанидина (AMG), специфический ингибитор iNOS. В группах, подверженных воздействию аминогуанидина или аминогуанидином совместно с монофосфорил-липидом А, площадь зоны поражения инфарктом значительно возросла по сравнению с группами, подверженными воздействию только монофосфорил-липидом А и совсем не отличалась от показателей групп, контроля [45]. Данные результаты предполагают, что при ингибировании iNOS кардиопротективный эффект монофосфорил-липидом А исчезает. В преко-ниционированной модели сердца крысы, подверженного кардиостимуляции, N^G-нитро-L-аргинин (L-NNA), неспецифический ингибитор NOS, был увеличен выброс лактатдегидрогеназы, маркера гибели некротических клеток, из зоны ишемического поражения [56]. Yang et al., обнаружили, что L-NAME имеет способность блокировать кардиопротективный эффект агонистов аденозиновых рецепторов 5'-нетилкарбоксамидо-аденозина (NECA) или брадикинина в ишемически-реперфузированной модели сердца кролика [57]. Prendes et al. продемонстрировали в 2007 году, что ишемическое преко-ниционирование усиливает сократительную способность сердечной мышцы после глобальной ишемии и реперфузии в изолированном сердце крысы [58]; однако, эффект ишемического преко-ниционирования исчезал при воздействии L-NAME [58]. Все эти исследования показали кардиопротективный эффект оксида азота при ишемически-реперфузионных повреждениях. Роль экзогенного оксида азота в кардиопротекции при ишемии была продемонстрирована Nakano et al. [59], которые выяснили, что S-нитрозо-N-ацетилпеницилламин (SNAP), донор оксида азота, который является источником экзогенного оксида азота, продемонстрировал способность имитировать эффект преко-ниционирования, уменьшая зону повреждения инфарктом после длительного периода ишемической реперфузии без ишемического преко-ниционирования, по сравнению с подобным воздействием без S-нитрозо-N-ацетилпеницилламина (SNAP). Исследование также показало, что протеинкиназа С (PKC) и свободные радикалы активных форм кислорода (ROS) играют значимую роль в кардиопротекции имитационного эффекта преко-ниционирования экзогенного оксида азота. Когда хелеритрин, ингибитор протеинкиназы С (PKC), или N-(2-меркаптопроприонил)-глицин (MPG), антиоксидант для свободных радикалов активных форм кислорода (ROS), были комбинированы с S-нитрозо-N-ацетилпеницилламином (SNAP), кардиопротективный эффект S-нитрозо-N-ацетилпеницилламина (SNAP) был нивелирован, о чем можно судить по увеличению площади поражения инфарктом по сравнению с группами, подвергавшимися только воздействию SNAP [59]. Кардиопротективный эффект оксида азота был также подтвержден и другими исследованиями [60, 61]. Kanno et al. в 2000 году показали, что уровень iNOS повышался у мышей под действием eNOS после 30 минут ишемии и 60 минут реперфузии, однако, концентрация нитритов и площадь поражения инфарктом у них не отличались от показателей диких мышей [61]. Роль iNOS была также озвучена Zhao et al. в 2000 году [62], которые обнаружили, что усиление выработки iNOS могло быть простимулировано 2-хлоро-N⁶-циклопентиладенозином (CCPA), аденозиновым агонистом A₁-рецепторов, в то время как этот эффект исчезал при воздействии 8-циклопентил-1,3-дипропилксантином (DPCPX), аденозиновым антагонистом A₁-рецепторов [62]. Было также выяснено, что 2-хлоро-N⁶-циклопентиладенозин способен уменьшать площадь поражения инфарктом после ишемической реперфузии, в то время как воздействие 8-циклопентил-1,3-дипропилксантина или S-methylisothiourea (SMT), специфический ингибитор iNOS отменяет этот эффект [62]. Результаты исследований Wang et al. в 2002 году подтвердили доминирующий эффект iNOS в преко-ниционировании [63]. Было обнаружено, что ишемическое преко-ниционирование с последовательностью из 6 циклов 4-минутной коронарной окклюзии и 4-минутной реперфузии, увеличило выработку iNOS mRNA и протеина через 3 часа после последнего цикла ишемического преко-ниционирования [63]; однако, уровень eNOS остался неизменным [63]. Хотя iNOS продемонстрировал защитный эффект при миокардиальных повреждениях сердца после ишемической реперфузии, в 2008 году Heinzl et al. обнаружили, что при воздействии iNOS-ингибитором аминогуанидин (AG) при непрерывной умеренной местной ишемии (с помощью уменьшения уровня коронарного давления до ~45 мм.рт.ст на 6 ч у карликовых свиней), аминогуанидин (AG) привел к сокращению клеток по сравнению группой, не подвергавшейся воздействию и L-аргининовой группой в изолированной модели кардиомиоцита [64].

Результат предполагает роль iNOS в снижении сердечной деятельности после гипоперфузионной ишемии [64]. Также наблюдалось влияние iNOS на последней стадии ишемического преко-ниционирования. Guo et al. обнаружили, что у мышей под действием iNOS наблюдалась большая площадь поражения инфарктом, чем у диких мышей после 30-минутной коронарной окклюзии и 24-часовой реперфузии при ишемическом преко-ниционировании (6 циклов 4-минутной окклюзии и 4-минутной реперфузии) [65]. Кроме того, на 24-м часу ишемической реперфузии у диких мышей, претерпевших ишемическое преко-ниционирование, площадь поражения инфарктом была меньше, чем у диких мышей, не претерпевших ишемическое преко-ниционирование и мышей под действием iNOS на 24-м часу после ишемического преко-ниционирования.



онирования [65]. Данный кардиозащитный эффект iNOS был подтвержден возросшим уровнем выработки iNOS в группе после ишемического прекодиционирования по сравнению с группой, не подвергавшейся ишемическому прекодиционированию на 24-м часу после него [65].

Также была исследована значимость eNOS для кардиопротекции при ишемически-реперфузионных повреждениях. Bell et al. сообщили, что площадь поражения инфарктом у мышей под действием eNOS не отличалась от показателей диких мышей после ишемического прекодиционирования [66]. Это открытие соответствует исследованиям 2008 года Guo и коллег, которые сообщили, что и мыши под действием eNOS, и дикие мыши имели одинаковые показатели площади поражения инфарктом после ишемически-реперфузионных повреждений в непрекодиционированном состоянии [67]. В случае с мышами под действием eNOS эти выводы предполагают, что роль eNOS в прекодиционировании менее существенна, чем роль iNOS. Хотя площадь поражения инфарктом была уменьшена в случае экспрессии eNOS по сравнению с показателями диких мышей, du Toit et al. выяснили, что не было различий в показателях площади поражения инфарктом в прекодиционированном и непрекодиционированном состоянии у мышей со сверхэкспрессией eNOS [68]. Было также высказано предположение, что сердце со сверхэкспрессией eNOS уже может быть максимально защищено от ишемически-реперфузионных повреждений благодаря повышению уровня эндогенного оксида азота вследствие воздействия eNOS в данной модели [68]. Тем не менее, неизвестно, насколько положительным может быть эффект экзогенного оксида азота в мышцах со сверхэкспрессией eNOS, и дальнейшие исследования должны определить наличие такой возможности. Также выяснено, что в биологических системах оксид азота образуется при неэнзимной генерации [69]. В кислой среде, такой как при внутриклеточном ацидозе, вызванной ишемией, оксид азота может формироваться в тканях при распаде нитрита NO_2^- [70]. Zweier et al. обнаружили, что хотя все изоформы NOS были в сердце полностью блокированы L-NAME, формирование оксида азота было частично ингибировано в сердце после 30 минут ишемии [71]. Они также сообщили, что в ишемически-прекодиционированном состоянии при 30-минутной ишемии и 45-минутной реперфузии, времени на восстановление кровяного давления в сердцах под действием L-NAME было затрачено больше, чем в группе, не подвергавшейся этому действию, однако когда L-NAME комбинировали с нитритом, времени на восстановление кровяного давления требовалось меньше [71]. Этот вывод предполагает, что нитрит способен обратить блокирующий эффект ингибитора NOS, демонстрируя энзимнезависимую генерацию оксида азота, что может являться возможным механизмом защиты от ишемически-реперфузионных повреждений миокарда. Известны кардиозащитные механизмы оксида азота вне cGMP/PKG-зависимого пути. Так как оксид азота способен изменять структуру протеина с помощью механизма, который называется S-нитросилация, некоторые недавние исследования показали кардиозащитный эффект оксида азота через этот механизм [72, 73]. S-нитросилация происходит, когда оксид азота действует через пост-трансляционные изменения цистеин-тиолом протеинов, которые объединяются с ним для образования нитрозотиола (SNO), что приводит к изменениям протеиновых функций [74, 75]. Исследования Sun et al. в 2007 году показали, что под воздействием S-нитрозоглютамина (GSNO) (экзогенный источник оксида азота для S-нитросилации) площадь поражения инфарктом была меньше, чем в группе, не подвергавшейся воздействию после 20-минутной тотальной ишемии и 20 минут реперфузии в изолированных сердцах мышей [72]. Lin et al. в 2009 году на самках мышей после варикотомии продемонстрировали, что 17β -эстрадиол (E2) и эстрогенный рецептор β -избирательного агониста 2,2-бис (4-гидроксифенил)-проприонитрит (DPN) уменьшили площадь поражения инфарктом в сердце после 20 минут ишемии и 30 минут реперфузии [73]. Протеомический анализ также показал, что рост при S-нитросилации количества протеинов может быть обнаружено в сердцах под действием DPN и E2, как и в группе после прекодиционирования [73]. Этот вывод предполагает, что рост SNO-протеина при DPN и E2-воздействии после ишемической реперфузии может оказать кардиозащитный эффект при повреждениях миокарда [73]. Следовательно, S-нитросилация может стать одной из основных целей кардиопротекции при ишемически-реперфузионных повреждениях.

Оксид азота и интрамитохондриальная сигнализация ишемического прекодиционирования. В последнее время появляется все больше доказательств демонстрирующих важность взаимосвязи оксида азота, свободных радикалов, активных форм кислорода и ишемического прекодиционирования [59, 76-80]. В 2003 году Lebuffe et al. обнаружили, что H_2O_2 - и NO играют существенную роль прекодиционной кардиопротекции [76]. Известно, что при блокаде митохондриальных АТФ-чувствительный калиевый канал (mitoK_{ATP}), ингибитором 5-гидроксидеканоатом (5-HD) в прекодиционированной модели, кардиозащитный эффект ишемического прекодиционирования исчезает [76], что предполагает важность митохондриального АТФ-чувствительного калиевого канала для кардиопротекции при ишемически-реперфузионных повреждениях. Последние исследования механизма ишемического прекодиционирования предполагают, что во время краткого эпизода ишемии из кардиомиоцитов вы-



свобождаются 3 лиганды, при этом наблюдаются длительные эпизоды активности [25]. Эти лиганды (брадикинин, эндогенный опиоид и аденозин), занимая соответствующие им G-протеин спаренные рецепторы (GPCRs), что приводит к активации фосфатидилинозитол 3-киназы (PI₃K) и серии фосфолипид-зависимой киназы (PDK) (рис. 1). Фосфолипид-зависимая киназа приводит к фосфорилированию и активации протеинкиназы В, при этом она (протеинкиназа В) индуцирует дальнейшее фосфорилирование NOS, вследствие чего генерируется оксид азота. После этого растворимая гуанилилциклаза srGC, активированная оксидом азота, трансформирует гамма-глутамилтрансферазу в циклический гуанозин монофосфат (сGMP), конечной точкой которой является активация PKG. На последнем этапе цитозольной сигнализации, PKG реагирует на митохондрии, что приводит к открытию mitoK_{ATP} (рисунок) [81]. Открытие этого канала приводит к ингибированию митохондриальных проводящих пор (mPTP), что приводит к защите митохондрии от повреждений при ишемии. Так, сGMP-зависимый механизм был представлен как главный путь для активации mitoK_{ATP} при фосфорилировании с помощью PKG [78, 8].

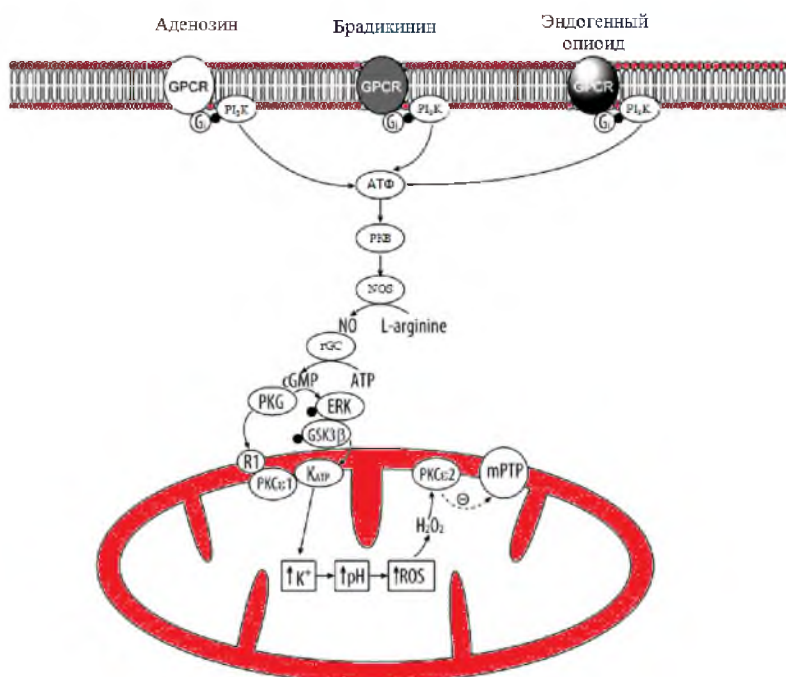


Рис. Схема пути ишемического прекодиционирования в кардиомиоцитах. Ишемическое прекодиционирование индуцирует кардиомиоциты для высвобождения аденозина, брадикинина и эндогенного опиоида, которые занимают соответствующие им G-протеиновые парные рецепторы

В митохондрии mPTP также имеет большое значение при ишемически-реперфузионных повреждениях. mPTP является мегаканалом, образованным тремя специфическими компонентами, включая потенциал-зависимый анионный канал (VDAC), аденозин-нуклеотидный транспортер (ANT) и циклофилин D [82]. В настоящее время молекулярная структура этой поры все еще является открытым вопросом [82]. Высокая концентрация кальция, вследствие миокардиальной ишемии, проявили себя как триггеры открытия mPTP [83]. Предыдущие исследования показали, что циклоспорин А, ингибитор mPTP, может защитить сердце от ишемически-реперфузионных повреждений миокарда [84, 85]. В 2002 году Hausenloy et al. предположили, что ингибирование открытия mPTP-канала может явиться конечной целью ишемического прекодиционирования [86]. Следовательно, если открытие mPTP-канала будет прервано открытием митохондриального АТФ-чувствительного калиевого канала, то митохондриальные повреждения от ишемической реперфузии могут быть предотвращены, что и является кардиозащитой от ишемически-реперфузионных повреждений. Экзогенный оксид азота, образованный SNAP, может повысить уровень свободных радикалов, активных форм кислорода, в изолированных кардиомиоцитах крысы [77]. Однако, когда SNAP соединен с 5-HD, производство свободных радикалов активных форм кислорода уменьшается. С другой стороны под воздействием диазоксида, провоцирующего открытие митохондриального АТФ-чувствительного калиевого канала, без воздействия SNAP, производство свободных радикалов активных форм кислорода наоборот увеличивается [77].



Эти выводы предполагают наличие некоей взаимосвязи оксида азота, митохондриального АТФ-чувствительного калиевого канала, увеличения активных форм кислорода, при которых производство свободных радикалов через открытие митохондриального АТФ-чувствительного калиевого канала активируется оксидом азота. Все появляющиеся доказательства выступают в поддержку гипотезы, что маршрут NO-cGMP-PKG приводит к открытию митохондриального АТФ-чувствительного калиевого канала [76, 78, 80, 87, 88]. В этом маршруте PKG предполагается как последний этап сигнального процесса перед вовлечением митохондрии (рис. 1). Эта гипотеза была выдвинута, когда было продемонстрировано, что экзогенный PKG совместно с cGMP, при попадании в изолированную митохондрию приводит к росту митохондриальной матрицы вследствие открытия митохондриального АТФ-чувствительного калиевого канала [89]. Более того, этот эффект может быть реверсирован несколькими субстанциями, такими как KT5823 (специфический PKG-ингибитор), 5-HD или глибенкламид (ингибиторы митохондриального АТФ-чувствительного калиевого канала), и ϵV_{1-2} (протеинкиназа C ϵ изоформы [PKC ϵ]-специфического ингибитора) [89]. Митохондриальный АТФ-чувствительный калиевый канал располагается во внутренней митохондриальной мембране (МММ); однако, PKG является цитозольным ферментом, неспособным преодолеть внешнюю митохондриальную мембрану (МОМ). Следовательно, то, как PKG взаимодействует с митохондриальным АТФ-чувствительным калиевым каналом, до сих пор остается неизвестным. Было высказано предположение, что фосфорилирование серина или треонина неизвестным протеином под названием R1, происходящее на внешней митохондриальной мембране, является необходимым этапом действия PKG (рисунок) [81]. Открытие PKG-зависимого митохондриального АТФ-чувствительного калиевого канала требует целостности внешней митохондриальной мембраны и реверсии серин/треонин фосфатазы PP2A [81]. Фосфорилирование этого неизвестного протеина R1 приводит сигнал к PKC ϵ по внешней митохондриальной мембране, что и приводит к фосфорилированию и открытию митохондриального АТФ-чувствительного калиевого канала (рис. 1). Подтверждение присутствия R1 было продемонстрировано Costa and Garlid в 2008 году [90], которые использовали митохондрию и митопласт (митохондрию без внешней митохондриальной мембраны), для того, чтобы выяснить, каковы эффекты многих специфических активаторов и ингибиторов при интрамитохондриальной передаче сигнала [90]. При использовании форбол 12-миристат-13-ацетат (PMA), активатор PKC ϵ , способного проникать через внешнюю митохондриальную мембрану, было обнаружено, что это вещество провоцирует увеличение митохондриальной матрицы из-за открытия митохондриального АТФ-чувствительного калиевого канала в митохондрии, и в митопласте. Однако при использовании изолированной PKG увеличение матрицы наблюдалось только в митохондрии, но не в митопласте [90]. Эффект и PMA, и PKG, тем не менее, может быть отменен при использовании фосфатазы PP2A [90]. Это ясно показывает, что специфический протеин R1, локализованный во внешней митохондриальной мембране, имеет способность взаимодействовать с PKG, наряду со способностью к открытию митохондриального АТФ-чувствительного калиевого канала. Сама по себе PKG не открывает митохондриальный АТФ-чувствительный калиевый канал напрямую и не приводит к увеличению митохондриальной матрицы в митопласте [90]. Другой механизм, при помощи которого PKG содействует открытию митохондриального АТФ-чувствительного калиевого канала, был продемонстрирован Das et al. в 2008 и 2009 году [91, 92]. Исследования 2008 года показали, что выработка ERK и протеина GSK3 β при ишемически-реоксигенированном состоянии была усилена в кардиомиоцитах мышей, подверженных действию силденафил-цитрата, ингибитора фосфодиэстеразы типа 5 (PDE-5) [91]. Они также продемонстрировали, что под действием комбинации PD98059, ERK-ингибитора, и силденафил-цитрата уровень некроза и апоптоза вырос по сравнению с использованием только силденафил-цитрата в ишемически-реоксигенированных кардиомиоцитах [91]. В 2009 году их дальнейшие исследования показали, что после воздействия силденафил-цитратом в течение 24 часов фосфорилирование ERK и GSK3 β уменьшило повреждение миокарда мыши [92]; однако, при использовании PD98059 фосфорилирование ERK и GSK3 β было снижено и не отличалось от контрольных данных. Данные результаты предполагают, что GSK3 β снижает ERK [92], также эти результаты подвели ученых к предположению о снижающем механизме PKG, при котором ERK и GSK3 β защищают сердце от ишемически-реперфузионных повреждений посредством открытия митохондриальных АТФ-чувствительных калиевых каналов (рис. 1). GSK3 β , многофункциональная серин/треонин киназа, является одним из основных сигнальных каскадов в кардиопротекции при ишемически-реперфузионных повреждениях [93]. Было впервые обнаружено, что этот протеин участвует в разрушении гликогенного синтеза через ингибирование гликоген-синтазы, и вследствие этого была названа гликоген-синтаз-киназа (GSK) [93, 94]. Роль GSK3 β -фосфорилирования в ингибировании открытия митохондриальных проводящих пор сердца была впервые предположена Juhaszova et al. 2004 году [95] при демонстрации повышения предела для открытия митохондриальных проводящих пор, когда GSK3 β был изолирован с помощью RNAi в изолированных неонаталь-



ных кардиомиоцитах крысы [95]. Также было выяснено, что GSK3 β -ингибиторы способны оказывать кардиозащитный эффект при ишемически-реперфузионных повреждениях [96]. Исследования Tong et al. 2002 года показали, что предварительное применения лития (соли лития?) наряду с SB216763, GSK3 β -ингибиторами, уменьшали площадь поражения инфарктом после 20-минутной полной ишемии и 30 минут реперфузии в изолированных сердцах крыс [96]. Исследования Nishihara et al. 2006 года на крысах также поддержали гипотезу о том, что GSK3 β -ингибитор SB216763 способен уменьшить площадь поражения инфарктом после 20-минутной LAD-окклюзии (окклюзии передней нисходящей ветви левой коронарной артерии) в зависимости от дозировки [97]. Более того, исследования Gross et al. в 2004 году обнаружили, что SB216763 и другой GSK3 β -ингибитор, SB415286, при использовании в течение 10 минут перед эпизодом ишемии или в течение 5 минут перед реперфузионным эпизодом способны уменьшить площадь поражения инфарктом, и эти показатели (площади поражения инфарктом) не отличались от показателей при пре- и постприменении в сердцах крыс после 30-минутной ишемии и 2-часовой реперфузии [98]. В 2008 году Obama et al. показали, что кардиозащитный эффект GSK3 β -ингибитора при ишемически-реперфузионных повреждениях был связан с ингибированием открытия митохондриальных проводящих пор [99]. В митохондриях открытие митохондриального АТФ-чувствительного калиевого канала приводит к увеличению калиевого выброса, что приводит к увеличению и ощелачиванию митохондриальной матрицы. Усиленный калиевый выброс затем заменяет водород в электронной транспортной цепи, и в результате вырабатывается супероксид-анион, первый свободный радикал активных форм кислорода, который появляется в митохондриях [81]. Супероксид-анион затем вступает в реакцию с водой для образования пероксида водорода, который напрямую активирует РКСе на внутренней митохондриальной мембране. Во внутренней митохондриальной мембране обнаруживаются две изоформы РКСе - РКСе1 и РКСе2 [81]. РКСе1 располагается близко к митохондриальному АТФ-чувствительному калиевому каналу, вызывая фосфорилирование и открытие митохондриального АТФ-чувствительного калиевого канала. Другая изоформа, РКСе2, располагается близко к митохондриальным проводящим порам, и ее активация вызывает ингибирование открытия митохондриальных проводящих пор [81]. Растущая база доказательств постоянно подтверждает данный кардиозащитный эффект при ишемически-реперфузионных повреждениях посредством выработки свободных радикалов активных форм кислорода в митохондриях при открытии митохондриального АТФ-чувствительного калиевого канала [90, 100, 101]. Конечная цель ингибирования митохондриальных проводящих пор позволяет клетке выжить благодаря ингибированию освобожденного апоптического сигнала из митохондрии посредством МРТ-процесса (объединенная диаграмма маршрута показана на рисунке 1) [19, 102]. Более того, необратимое открытие митохондриальных проводящих пор может привести к уменьшению выработки АТФ посредством ослабления потенциала митохондриальной мембраны, что в конечном счете приводит к некротической смерти клетки от истощения энергии [87]. Несмотря на МРТ-ингибирование открытием митохондриального АТФ-чувствительного калиевого канала, исследования Rickover et al. в 2008 году продемонстрировали, что экзогенный оксид азота из SNP снижает интрацеллюлярную кальциевую перегрузку в кардиомиоцитах после ишемической реоксигенации [103]. Так как интрацеллюлярная кальциевая перегрузка может напрямую активировать открытие митохондриальных проводящих пор, снижение уровня интрацеллюлярного кальция способно снизить активацию мРТР в ишемически-реперфузионном состоянии [104].

Интерпретация исследований действия оксида азота при ишемически-реперфузионных повреждениях. Сигнализация посредством оксида азота напрямую вовлечена в маршрут, который запускает защиту от ишемически-реперфузионных повреждений. Путь прекодиционирования провоцирует сарколеммную мембрану кардиомиоцитов, и доводит сигнал до внутриклеточного каскада энзимов, и в конце концов, до митохондрии. Во время процесса ишемического прекодиционирования сопротивляемость митохондрий гипоксическому состоянию может быть результатом краткой ишемии перед реперфузионным эпизодом. К сожалению, ишемическое прекодиционирование невозможно у пациентов с инфарктом миокарда. Цель эффективного лечения инфаркта миокарда у людей заключается в том, чтобы стимулировать эффект, схожий с ишемическим прекодиционированием, который может помочь миокарду выжить при длительном ишемическом процессе, схожим с тем, что наблюдается при прекодиционировании. Усиление сигнального пути оксида азота может стать широко применяемым методом для имитации эффекта прекодиционирования, так как эта сигнализация играет важную роль и в физиологических, и в патологических состояниях. Препараты, такие как доноры оксида азота или PDE-5-ингибиторы широко применяются для прерывания сигнального пути оксида азота. Многие исследования показали, что силденафил цитрат, PDE-5-ингибитор, применяемый при лечении эректильной дисфункции, способен снижать ишемическую кардиомиопатию и снизить смерть клеток при гипоксическом состоянии [105-108]. Oskaili et al. продемонстрировали, что силденафил цитрат способен уменьшить площадь поражения



инфарктом после окклюзии коронарной артерии у кроликов, и что этот эффект блокируется ингибированием митохондриальных АТФ-чувствительных калиевых каналов (5-HD) [105]. Другое исследование этой группы показало, что выработка iNOS и eNOS mRNA и протеина в изолированном сердце мыши может быть усилено силденафил цитратом [106]. Уровень eNOS mRNA резко вырос и достиг своего предела спустя 45 минут после воздействия препарата на подопытную модель [106]. Уровень выработки iNOS mRNA был ниже, но достигнутый предел был выше, чем в случае с eNOS. Более того, значительный рост протеинов iNOS и eNOS был зафиксирован через 24 часа после воздействия силденафил цитратом. Кардиопротективный эффект при ишемически-реперфузионных повреждениях, индуцированный силденафил цитратом, был блокирован 1400W, специфическим ингибитором iNOS [106]. Das et al. продемонстрировали, что в изолированном миоците желудочков некроз и апоптоз были уменьшены, в то время как выработка iNOS и eNOS была усилена, когда силденафил цитрат был применен после ишемической реоксигенации [107].

Кардиопротективные эффекты фармакологического preconditionирования с влиянием на систему синтеза оксида азота. Предположение о возможности индукции ИП с помощью определенных фармакологических препаратов возникло сразу после открытия ишемического ИП. В ряде экспериментальных исследований целый ряд препаратов при их введении вместо короткой ишемии-реперфузии вызывал кардиопротективный эффект, аналогичный ишемическому ИП.

Важнейшим представителем рецепторно-независимых триггеров ИП является NO. Хотя данные об участии эндогенного NO в запуске ИП несколько противоречивы, это вещество индуцирует кардиопротекцию при введении извне. В ряде исследований на различных моделях показано, что донаторы NO имитируют эффект ИП. А. Lochner et al. наблюдали улучшение постишемической функции изолированного сердца крысы после введения нитропруссид натрия и S-нитрозо-N-пенициллина (S-NPA). Кроме того, никорандил обладающий свойствами органических нитратов, способен открывать митохондриальные K_{ATP} -каналы не только прямым воздействием, но и опосредованно, через активацию пути NO - цГМФ-зависимой протеинкиназы. Экспериментальные исследования показали, что никорандил вызывает позднюю фазу ИПК у кроликов. Подтверждением этому явилось исчезновение кардиопротекторного эффекта никорандила после введения селективного блокатора iNOS амингуанидина. Площадь некротизированной ткани миокарда, оцененная по отношению некротизированной ткани миокарда к интактной (в процентах), снизила кардиопротективное действие как у никорандила так и дистантного дистантного ишемического preconditionирования (ДИП) [6, 10]. Полученные результаты свидетельствуют о том, что вазодилаторные свойства никорандила, сочетающиеся с уменьшением гибели постишемических кардиомиоцитов, реализуют свой эффект по типу ишемического preconditionирования. Последние данные говорят о том, что активатор митохондриальных K_{ATP} -каналов никорандил в значительной степени улучшает постишемическую функцию ЛЖ благодаря сохранению внутриклеточного пула дистрофина.

Известно, что рекомбинантный человеческий эритропоэтин (рЭПО) уменьшает вызванный гипоксией апоптоз кардиомиоцитов на модели *in vivo*, оказывает влияние на воспалительный процесс [4, 5, 9, 16]. Более того, показано [14], что однократное введение рЭПО приводит к уменьшению размера инфаркта на модели ишемии миокарда *in vivo*. Доказанна возможность увеличения выживаемости изолированного кожного лоскута на питающей ножке с помощью рекомбинантного эритропоэтина, которая была полностью нивелирована предварительным введением опытным животным неселективного блокатора АТФ-зависимых калиевых каналов глибенкламида [13]. Дальнейшее изучение механизмов рЭПО-индуцированного Прек заслуживает особого внимания, так как данный препарат уже давно широко применяется в клинической практике.

В последнее время все больше внимание уделяется изучению кардио- и эндотелиопротективных эффектов такого класса соединений как миокардиальные цитопротекторы. Одним из ярких представителей данного, является 3-(2,2,2-триметилгидразиния) пропионат и его новые производные [7, 15, 18].

Публикаций, посвященных применению 3-(2,2,2-триметилгидразиния) пропионата при сердечно-сосудистых заболеваниях в литературе достаточно (общезвестно, что милдронат приводит к ограничению потока жирных кислот через мембраны митохондрий и защищает клетку от гибели в условиях кислородного голодания) (Тепляков А.Т., 2003; И.Я. Калвиныш 2004), однако, только сейчас изучается изучался вопрос о 3-(2,2,2-триметилгидразиния) пропионате как агенте фармакологического preconditionирования. Анализируя стадию реализации защитных эффектов по типу preconditionирования, многие исследователи обращают внимание на значительную роль триггера NO и АТФ-зависимых K каналы [6].

Природный антиоксидант резвератрол обладает кардиопротективной способностью непосредственно защищая сердца от ишемического реперфузионного повреждения. Резвера-



трол снижает степень ишемического реперфузионного повреждения миокарда посредством двух защитных механизмов механизма, зависящего от iNOS, и механизма, независящего от iNOS. Кардиопротективная способность резвератрола сводится к нулю при использовании селективного ингибитора iNOS – аминогуанидина [2, 5, 9, 17, 19].

Такие препараты как силденафил цитрат и другие PDE-5-ингибиторы как вазоактивные препараты для лечения эректильной дисфункции, эти препараты могут быть полезны для кардиопротекции при ишемически-реперфузионных повреждениях [12]. Кроме того, другие фармакологические агенты, которые влияют на сигнальный путь оксида азота, в том числе доноры оксида азота, такие как, никорандил, нитроглицерин или другие препараты, которые продемонстрировали положительный эффект на сигнализацию оксида азота, β -блокаторы, такие как небиволол, могут также стать важными препаратами кардиозащиты оксидом азота при гибели ишемизированных клеток [109, 110]. С тем, как мы понимаем механизм ишемической реперфузии, препараты, регулирующие некоторые элементы каскада этого механизма, включая аденозин, брадикинин, опиоидные антагонисты или PI3K-Akt активаторы, могут быть использованы в медицинской практике как возможные агенты кардиопротекции при ишемически-реперфузионных повреждениях. Однако, клинические испытания этих агентов при ишемически-реперфузионных повреждениях все еще не проведены. Необходимо продемонстрировать кардиозащитный эффект фармакологического и ишемического прекондиционирования на пациентах, и это может стать огромным прорывом в разработке препаратов для клинического применения фармакологического прекондиционирования.

Литература

1. Артюшкова Е.В. Исследование эндотелиопротективных эффектов препарата кардионат на ADMA-подобной модели дефицита оксида азота при специфической блокаде NO-синтазы / Е.В. Артюшкова, М.В. Покровский, М.В. Корокин и др. // Международный журнал по иммунореабилитации. №11. – 2009. – С. 66.
2. Гуманова Н.Г. Влияние антиоксидантов Q510 и резвератрола на регуляторную функцию эндотелия у крыс с моделированной артериальной гипертонией / Н.Г. Гуманова, Е.Б. Артюшкова, В.А. Метельская и др. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. №6(143). – 2012 г. – с. 619-622.
3. Гуреев В.В. Коррекция дистантного ишемическим прекондиционированием эндотелиальной дисфункции при ADMA-подобном экспериментальном гестозе/ В.В. Гуреев, М.В. Покровский, А.А. Должиков. / Научные ведомости БелГУ. Сер. Медицина. Фармация. – 2011. – № 4, 4/123. – С. 128-131.
4. Даниленко, Л.М. Противовосполительные эффекты дистантного ишемического прекондиционирования в сочетании с рекомбинантным эритропоэтином / Л.М. Даниленко, М.В. Покровский, О.О. Новиков и др. // Научные ведомости БелГУ. Сер. Медицина. Фармация. – 2011. – № 4, вып. 13/2. – С. 49-53.
5. Даниленко, Л.М. Триггерный механизм противоишемического действия эритропоэтина и резвератрола / Л.М. Даниленко, М.В. Покровский, О.О. Новиков и др. // Научные ведомости БелГУ. Сер. Медицина. Фармация. – 2012. – № 10, 18/2. – С. 138-142.
6. Даниленко, Л.М. Митохондриальные АТФ-зависимые калиевые каналы как точка приложения при дистантном прекондиционировании/ Л.М. Даниленко, М.В. Покровский, А.Е.Королев А.Е // Научные ведомости БелГУ, №22(93). 12/2 – 2010 г. – с. 15-19
7. Даниленко, Л.М. Оценка антиоксидантной и противоишемической активности в ряду производных 3-(2,2,2-триметилгидразиний) пропионата/ Л.М. Даниленко, М.В. Покровский, М.В., О.О. Новиков и др.// Современные проблемы науки и образования. – 2012. – № 4; URL: www.science-education.ru/104-6836
8. Даниленко, Л.М. Эндотелиопротекторное действие милдроната и его производных при моделировании дефицита оксида азота / Л.М. Даниленко, О.В. Харитонова, М.В. Покровский [и др.] // Научные ведомости БелГУ. – 2011. – № 22, 16/2. – С. 58-61
9. Даниленко, Л.М. Применение рекомбинантного эритропоэтина и резвератрола для фармакологической коррекции ишемических повреждений миокарда / Л.М. Даниленко, М.В. Покровский, О.О. Новиков и др.// Современные проблемы науки и образования. – 2013. – № 5; URL: www.science-education.ru/104-6848
10. Даниленко Л.М. Пути реализации дистантного ишемического прекондиционирования и фармакологического прекондиционирования никорандилом при L-NAME индуцированном дефиците оксида азота / Л.М. Даниленко, М.В. Покровский, О.О. Новиков и др.// Современные проблемы науки и образования. – 2013. – № 6; URL: www.science-education.ru/104-6836
11. Должикова, И.Н. Влияние дистантного и фармакологического прекондиционирования на экспрессию эндоглина и эндотелиальной NO-синтазы в почках в отдаленном периоде после ишемии-реперфузии./ И.Н. Должикова, М.В. Покровский, А.А. Должиков. и др. // Научные ведомости БелГУ. – 2012 г. – № 22. - Выпуск 16/2. – С. 135-142
12. Колесник, И.М. 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.



13. Колесник, И.М. Влияние дистантного проекодиционирования на выживаемость ишемизированных тканей / И.М. Колесник, М.В. Покровский., В.А. Лазаренко и др. // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2010. – № 3(3). – С. 214-217.
14. Корокин М.В. Эндотелиопротективные, кардиопротективные и коронаролитические эффекты производных 3-оксипиридина/ М.В. Корокин, Е.Н. Папин, К.Е. Бобраков и др. // Курский научно - практический вестник Человек и его здоровье.– 2009. – №4. – С. 11-19.
15. Корокин М.В. Исследование эндотелио-и кардиопротективных эффектов препарата «Кардионат» при моделировании L-NAME –индуцированного дефицита оксида азота/ М.В. Корокин, Е.Б. Артюшкова, М.В. Покровский и др. // Курский научно-практический вестник Человек и его здоровье. – 2007 г.- №3 – С. 5-9.
16. Корокина Л.В. Фармакологическая коррекция L-NAME-индуцированного дефицита оксида азота рекомбинантным эритропоэтином / Л.В. Корокина, И.М. Колесник, М.В. Покровский и др. // Кубанский научный медицинский вестник. – 2009.- №9. – С. 66-69.
17. Кочкаров В.И. Эндотелиопротективные эффекты резвератрола и его комбинаций с эналаприлом и лозартаном при экспериментальном моделировании дефицита оксида азота/ В.И. Кочкаров, М.В. Покровский, М.М. Корнеев и др. // Кубанский научный медицинский вестник. – 2006. – № 9. – С.150-152.
18. Покровский, М.В. Эндотелио- и кардиопротекторное действие в ряду производных 3-(2,2,2-триметилгидразиний) пропионата/М.В. Покровский, Л.М. Даниленко, О.О. Новиков и др.// Современные проблемы науки и образования. – 2012. – № 4; URL: www.science-education.ru/104-6848
19. Покровский М.В. Способ коррекции эндотелиальной дисфункции комбинацией эналаприла и резвератрола при L-NAME –индуцированном дефиците оксида азота/ М.В. Покровский, В.И. Кочкаров, Т.Г. Покровская и др. // Патент на изобретение RUS 2301670 28.12.2005.
20. 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.
21. Skyschally, A Pathophysiology of myocardial infarction: protection by ischemic pre- and postconditioning. /A. Skyschally, R Schulz, G. Heusch // Heart Fail Rev. – 2008. – Vol. 33. – P. 88-100.
22. Schaper W. The collateral circulation of the heart. /W Schaper, G Gorge, Winkler B. et al. // Prog Cardiovasc Dis. – 1988. – Vol. 31(1). – P. 57-77.
23. Matsumura K. Progression of myocardial necrosis during reperfusion of ischemic myocardium/ K. Matsumura, R.W. Jeremy, J. Schaper et al. //Circulation. – 1998. – Vol. 97(8). – P. 795-804.
24. Ladilov, Y.V Protection of reoxygenated cardiomyocytes against hypercontracture by inhibition of Na⁺/H⁺ exchange/ Y.V. Ladilov B..Siegmond, H.M. Piper//Am J Physiol. – 1995. – Vol. 268(4 Pt 2). – P.1531-1539.
25. Crompton, M. The mitochondrial permeability transition pore and its role in cell death / M Crompton // Biochem J. – 1999. – Vol. 341(Pt 2). – P.233-249.
26. Cohen, M.V. Ischemic preconditioning: from adenosine receptor to KATP channel / M.V. Cohen, C.P. Baines, J.M. Downey//Annu Rev Physiol. – 2000. – Vol. 62. – P.79-109.
27. 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. 74(5). – P.1124-1136.
28. Liu, Y. Ischemic preconditioning protects against infarction in rat heart/ Y. Liu, J.M. Downey // Am J Physiol. – 1992. – Vol. 263(4 Pt 2). – P.1107-1112.
29. Demonstration of an early and a late phase of ischemic preconditioning in mice./Y. Guo, W.J. Wu , Y. Qiu et al.//.Am J Physiol. . – 1998. – Vol. 275(4 Pt 2) – P.1375-1387.
30. Cohen, M.V.Preconditioning causes improved wall motion as well as smaller infarcts after transient coronary occlusion in rabbits / M.V. Cohen, G.S. Liu , J.M. Downey//. Circulation. . – 1991. – Vol. 84(1) – P.341-349.
31. Strickler, J. Direct preconditioning of cultured chick ventricular myocytes. Novel functions of cardiac adenosine A2a and A3 receptors/J. Strickler, K.A. Jacobson,B.T.Liang//J Clin Invest. – 1996. – Vol. 98(8) – P.1773-1779.
32. Proinflammation and preconditioning protection are part of a common nitric oxide mediated process/ G. Stefano, T. Esch,T. Bilfinger et al.//.Med Sci Monit. – 2010. – Vol. 16(6) – P.125-130.
33. Protection against infarction afforded by preconditioning is mediated by A1 adenosine receptors in rabbit heart/ G.S. Liu, J. Thornton, D.M. Van Winkle et al.//Circulation. – 1991. – Vol. 84(1) – P.350-356.
34. Wall, T.M.Role of bradykinin in myocardial preconditioning. /T.M. Wall, R. Sheehy, J.C. Hartman// J Pharmacol Exp Ther. – 1994. – Vol. 270(2) – P.681-689.
35. Evidence for involvement of opioid receptors in ischemic preconditioning in rat hearts./ J.E. Schultz, E. Rose, Z. Yao et al.//J Physiol. – 1995. – Vol. 268(5 Pt 2) – P.2157-2161.
36. Ischemic preconditioning - an opiate constitutive nitric oxide molecular hypothesis/G.B. Stefano, K. Neenan, P. Cadet et al .Med Sci Monit. – 2001. – Vol. 7(6) – P.1357-1375.
37. Role of bradykinin in protection of ischemic preconditioning in rabbit hearts/M. Goto, Y.Liu, X.M. Yang et al.//Circ Res. – 2001. – Vol. 77(3) – P.611-621.
38. Baker, J.E.Preconditioning in immature rabbit hearts: role of KATP channels/J.E.Baker,
39. Hanafy, K.A. NO, nitrotyrosine, and cyclic GMP in signal transduction / K.A. Hanafy,J.S. Krumenacker, F. Murad //Med Sci Monit. – 2001. – Vol. 7(4) – P.801-819.
40. Nitric oxide production and intensity of free radical processes in young men with high normal and hypertensive blood pressure/ N.P. Lyamina, P.V. Dolotovskaya, S.V. Lyamina et al. // Med SciMonit. – 2003. – Vol. 9(7) – P.304-310.



41. Ziolo, M.T. The real estate of NOS signaling: location, location, location/M.T.Ziolo, D.M. Bers // *Circ Res.* – 2003. – Vol. 92(12) – P.1279–81.
42. Nitric oxide regulates the heart by spatial confinement of nitric oxide synthase isoforms./L.A. Barouch, R.W. Harrison, M.W. Skaf et al.// *Nature.* – 2002. – Vol. 416 – P.337–339.
43. Massion, P.B. Modulation of cardiac contraction, relaxation and rate by the endothelial nitric oxide synthase (eNOS): lessons from genetically modified mice. /P.B. Massion, J.L. Balligand// *J Physiol.* – 2003. – Vol. 546(Pt 1) – P.63–75.
44. Bruckdorfer, R. The basics about nitric oxide./ R Bruckdorfer// *Mol Aspects Med.* – 2003. – Vol. 26(1-2) – P.3–31.
45. Regulation of cloned cardiac L-type calcium channels by cGMP-dependent protein kinase/L.H. Jiang, D.J. Gawler, N.Hodson et al. // *J BiolChem.* – 2000. – Vol. 275(9) – P.6135–6143.
46. Endothelial nitric oxide synthase decreases beta-adrenergic responsiveness via inhibition of the L-type Ca^{2+} current. H. Wang, M.J. Kohr, D.G. Wheeler et al. // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* – 2008. – Vol. 294(3) – P.1473–1480.
47. Phosphodiesterase 5 restricts NOS3/Soluble guanylatecyclase signaling to L-type Ca^{2+} current in cardiac myocytes./ H.Wang, M.J. Kohr, C.J. Traynham et al.// *J Mol Cell Cardiol.* – 2009. – Vol. 47 – P.304–14.
48. Neuronal nitric oxide synthase signaling within cardiac myocytes targets phospholamban./ H. Wang, M.J. Kohr, C.J. Traynham et al. // *Am J Physiol Cell Physiol.* – 2008. – Vol. 294(6) – P.C1566–1575.
49. ATP-sensitive K^{+} channel activation by nitric oxide and protein kinase G in rabbit ventricular myocytes./ J .Han, N. Kim, H.Joo et al.// *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* – 2002. – Vol. 283(4) – P.1545–1554.
50. Activation of mitochondrial ATP-dependent potassium channels by nitric oxide / N. Sasaki, T Sato, A. Ohler et al.// *Circulation.* – 2000. – Vol. 101(4) – P.439–45.
51. NO-cGMP pathway increases the hyperpolarization-activated current, I_f , and heart rate during adrenergic stimulation/N. Herring, L. Rigg, D.A. Terrar et al.// *Cardiovasc Res.* – 2001. – Vol. 52(3) – P.446–453.
52. Atrial natriuretic peptide modulates the hyperpolarization-activated current (I_f) in human atrial myocytes/ G. Lonardo, E. Cerbai, S. Casini et al.// *Cardiovasc Res.* – 2004. – Vol. 63(3) – P.528–536.
53. Endogenous nitric oxide (NO) protects against ischaemia-reperfusion injury in the rabbit/ M.W.Williams, C.S. Taft, S. Ramnauth et al.// *Cardiovasc Res.* – 1995. – Vol. 30(1) – P.79–86.
54. Inhibition of nitric oxide synthesis reduces infarct size by an adenosine-dependent mechanism/ R.G. Woolfson RG, V.C. Patel, G.H. Neild et al.// *Circulation.* – 1995. – Vol. 91(5) – P.1545–1551.
55. Rakhit, R.D. Nitric oxide: an emerging role in cardioprotection?/ R.D. Rakhit, M.S. Marber // *Heart.* – 2001. – Vol. 86 – P.368–372.
56. Role of inducible nitric oxide synthase in pharmacological “preconditioning” with monophosphoryl lipid/ L. Zhao, P.A. Weber, J.R. Smith et al. // *A. J Mol Cell Cardiol.* – 1997. – Vol. 29(6) – P.1567–1576.
57. Loss of pacing-induced preconditioning in rat hearts: role of nitric oxide and cholesterol-enriched diet./ P. Ferdinandy, Z. Szilvassy, L.I. Horvath et al.// *J Mol Cell Cardiol.* – 1997. – Vol. 29(12) – P.3321–3333.
58. NECA and bradykinin at reperfusion reduce infarction in rabbit hearts by signaling through PI3K, ERK, and NO./ X.M. Yang, T. Krieg, L. Cui et al.// *J Mol Cell Cardiol.* – 2004. – Vol. 36 – P.411–421.
59. Role of endogenous nitric oxide in classic preconditioning in rat hearts./ M.G. Marina Prendes, M.Gonzalez, E.A. Savino et al // *Regul Pept.* – 2007. – Vol. 139(1–3) – P.141–45.
60. Exogenous nitric oxide can trigger a preconditioned state through a free radical mechanism, but endogenous nitric oxide is not a trigger of classical ischemic preconditioning/ A. Nakano, G.S. Liu, G. Heusch et al.// *J Mol Cell Cardiol.* – 2000. – Vol. 32(7) – P.1159–1167.
61. Nitric oxide: a trigger for classic preconditioning?/ A. Lochner, E.Marais, S.Genade et al. // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* – 2000. – Vol. 279(6) – P.2752–2765.
62. Attenuation of myocardial ischemia/reperfusion injury by superinduction of inducible nitric oxide synthase/ S. Kanno, P.C. Lee, Y. Zhang et al // *Circulation.* – 2000. – Vol. 101(23) – P. 2742–2748.
63. Inducible nitric oxide synthase mediates delayed myocardial protection induced by activation of adenosine A_1 receptors: evidence from gene-knockout mice/T. Zhao, L. Xi, J. Chelliah et al.// *Circulation.* – 2000. – Vol. 102(8) – P. 902–907.
64. Ischemic preconditioning upregulates inducible nitric oxide synthase in cardiac myocyte/ Y. Wang, Y. Guo, S.X. Zhang et al.// *J Mol Cell Cardiol.* – 2002. – Vol. 34(1) – P. 5–15.
65. Inducible nitric oxide synthase expression and cardiomyocyte dysfunction during sustained moderate ischemia in pigs/ F.R. Heinzel, P. Gres, K. Boengler et al.// *Circ Res.* – 2008. – Vol. 103 – P. 1120–1127.
66. The late phase of ischemic preconditioning is abrogated by targeted disruption of the inducible NO synthase gene/ Y. Guo, W.K. Jones, Y.T. Xuan et al. // *Proc Natl Acad Sci USA.* – 1998. – Vol. 96(20) – P. 1507–1512.
67. Bell, R.M. The contribution of endothelial nitric oxide synthase to early ischaemic preconditioning: the lowering of the preconditioning threshold. An investigation in eNOS knockout mice/ R.M. Bell, D.M. Yellon // *Cardiovasc Res.* – 2001. – Vol. 52(2) – P. 274–280.
68. Endothelial nitric oxide synthase is not necessary for the early phase of ischemic preconditioning in the mouse/ Y. Guo, Q. Li, W.J. Wu et al.// *J Mol Cell Cardiol.* – 2008. – Vol. 44 – P. 496–501.
69. Efficacy of ischaemic preconditioning in the eNOS overexpressed working mouse heart model/ E.F. du Toit, S. Genade, S. Carlini et al.// *Eur J Pharmacol.* – 2007. – Vol. 556(1–3) – P. 115–120.
70. Samouilov, A. Evaluation of the magnitude and rate of nitric oxide production from nitrite in biological systems/A. Samouilov, P. Kuppasamy, J.L. Zweier. // *Arch Biochem Biophys.* – 1998. – Vol. 357(1). – P. 1–7.
71. Enzyme independent formation of nitric oxide in biological tissues/ J.L. Zweier, P. Wang, A. Samouilov et al.// *Nat Med.* – 1995. – Vol. 1. – P. 1796–1801.



72. Zweier, J.L. Non-enzymatic nitric oxide synthesis in biological systems / J.L. Zweier, A. Samouilov, P. Kuppusamy // *Biochim Biophys Acta*. – 1999. – Vol. 54. – P. 250–262.
73. Sun J, Morgan M, Shen RF, et al. Mitochondrial energetics and calcium transport preconditioning results in S-nitrosylation of proteins involved in regulation of mitochondrial energetics and calcium transport/ J. Sun, M. Morgan, R.F. Shen et al. // *Circ Res*. – 2007. – Vol. 101. – P. 1155–1163.
74. Estrogen receptor- β activation results in S-nitrosylation of proteins involved in cardioprotection/ J. Lin, C. Steenbergen, E. Murphy et al // *Circulation*. – 2009. – Vol. 120. – P. 245–254.
75. Foster, M.W. New insight into protein S-nitrosylation: Mitochondria as a model system/M.W. Foster, J.S. Stamler // *J Biol Chem*. – 2004. – Vol. 279(24). – P. 25891–25897.
76. Sun, J. Protein S-nitrosylation: A role of nitric oxide signaling in cardiac ischemic preconditioning/J. Sun // *Acta Physiol Sin*. – 2007. – Vol. 59(5). – P. 544–552.
77. ROS and NO trigger early preconditioning: relationship to mitochondrial KATP channel/ G. Lebuffe, P.T. Schumacker, Z.H. Shao et al. // *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. – 2003. – Vol. 284(1). – P. 299–308.
78. Xu, Z. Exogenous nitric oxide generates ROS and induces cardioprotection: involvement of PKG, mitochondrial KATP channels, and ERK / Z. Xu, X. Ji, P.G. Boysen // *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. – 2004. – Vol. 286(4). – P. 1433–1440.
79. Nitric oxide-cGMP-protein kinase G signaling pathway induces anoxic preconditioning through activation of ATP-sensitive K⁺ channels in rat hearts/ D.V. Cuong, N. Kim, J.B. Youm et al. // *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. – 2006. – Vol. 290(5). – P. 1808–1817.
80. Dynamic changes in nitric oxide and mitochondrial oxidative stress with site-dependent differential tissue response during anoxic preconditioning in rat heart/ D.V. Cuong, M. Warda, N. Kim et al. // *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. – 2007. – Vol. 293(3). – P. 1457–1465.
81. Bradykinin induces mitochondrial ROS generation via NO, cGMP, PKG, and mitoKATP channel opening and leads to cardioprotection/ O. Oldenburg, Q. Qin, T. Krieg et al. // *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. – 2004. – Vol. 286(1). – P. 468–476.
82. cGMP signalling in pre- and post-conditioning: the role of mitochondria/ A.D. Costa, S.V. Pierre, M.V. Cohen et al // *Cardiovasc Res*. – 2008. – Vol. 77(2). – P. 344–352.
83. Javadov, S. Mitochondrial permeability transition pore opening as a promising therapeutic target in cardiac diseases/ S. Javadov, M. Karmazyn, N. Escobales // *J Pharmacol Exp Ther*. – 2009. – Vol. 330(3). – P. 670–678.
84. Halestrap, A.P. A pore way to die: the role of mitochondria in reperfusion injury and cardioprotection/ A.P. Halestrap // *Biochem Soc Trans*. – 2010. – Vol. 38(4). – P. 841–860.
85. Crompton, M. On the involvement of a mitochondrial pore in reperfusion injury/M. Crompton, L. Andreeva // *Basic Res Cardiol*. – 1993. – Vol. 88. – P. 513–523.
86. Griffiths, E.J. Protection by Cyclosporin A of ischemia/reperfusion-induced damage in isolated rat hearts/ E.J. Griffiths, A.P. Halestrap // *J Mol Cell Cardiol*. – 1993. – Vol. 25. – P. 1461–1469.
87. Inhibiting mitochondrial permeability transition pore opening: a new paradigm for myocardial preconditioning? / D.J. Hausenloy, H.L. Maddock, G.F. Baxter et al // *Cardiovasc Res*. – 2002. – Vol. 55 – P. 534–543.
88. Subunit composition of ATP-sensitive potassium channels in mitochondria of rat hearts. Mitochondrion/ D.V. Cuong, N. Kim, H. Joo et al. // – 2005. – Vol. 5(2) – P. 121–133.
89. Cardiac mitochondrial ATP-sensitive potassium channel is activated by nitric oxide *in vitro*/ M. Ljubkovic, Y. Shi, Q. Cheng et al. // *FEBS Lett*. – 2007. – Vol. 581(22) – P. 4255–4259.
90. Protein kinase G transmits the cardioprotective signal from cytosol to mitochondria./ A.D. Costa, K.D. Garlid, I.C. West et al. // *Circ Res*. – 2005. – Vol. 97(4) – P. 329–336.
91. Costa, A.D. Intramitochondrial signaling: interactions among mitoKATP, PKCepsilon, ROS, and MPT/ A.D. Costa, K.D. Garlid // *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. – 2008. – Vol. 295(2) – P. 874–882.
92. Das, A. Protein kinase G-dependent cardioprotective mechanism of phosphodiesterase-5 inhibition involves phosphorylation of ERK and GSK3beta./ A. Das, L. Xi, R.C. Kukreja // *J Biol Chem*. – 2008. – Vol. 283(22) – P. 29572–29585.
93. ERK phosphorylation mediates sildenafil-induced myocardial protection against ischemia-reperfusion injury in mice/ A. Das, F.N. Salloum, L. Xi et al. // *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. – 2009. – Vol. 296(5) – P. 1236–1243.
94. Miura, T. Mitochondria and GSK-3 β in cardioprotection against ischemia/reperfusion injury/ T. Miura, M. Tanno // *Cardiovasc Drugs Ther*. – 2010. – Vol. 10 – P. 557–563.
95. Is glycogen synthase kinase-3 β an ultraconserved kernel enzyme? / M. Fenger, S.B. Haugaard, O. Andersen et al. // *Gene Exp Genet Genomics*. – 2009. – Vol. 1 – P. 21–27.
96. Glycogen synthase kinase-3 β mediates convergence of protection signaling to inhibit the mitochondrial permeability transition pore/ M. Juhaszova, D.B. Zorov, S.H. Kim et al. // *J Clin Invest*. – 2004. – Vol. 113 – P. 1535–1549.
97. Phosphorylation of glycogen synthase kinase-3beta during preconditioning through a phosphatidylinositol-3-kinase-dependent pathway is cardioprotective/ H. Tong, K. Imahashi, C. Steenbergen et al. // *Circ Res*. – 2002. – Vol. 90 – P. 377–379.
98. Erythropoietin affords additional cardioprotection to preconditioned hearts by enhanced phosphorylation of glycogen synthase kinase-3 β / M. Nishihara, T. Miura, T. Miki et al. // *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. – 2006. – Vol. 291 – P. 748–755.
99. Gross, E.R. Opioid-induced cardioprotection occurs via glycogen synthase kinase beta inhibition during reperfusion in intact rat hearts/ E.R. Gross, A.K. Hsu, G.J. Gross // *Circ Res*. – 2004. – Vol. 94 – P. 960–966.



100. Cardioprotective effect of morphine and a blocker of glycogen synthase kinase 3 beta, SB216763 [3-(2, 4-dichlorophenyl)-4-(1-methyl-1H-indol-3-yl)-1H-pyrrole-2, 5-dione], via inhibition of the mitochondrial permeability transition pore/ F.N. Obame, C. Plin-Mercier, R. Assaly et al.// *J Pharmacol Exp Ther.* – 2008. – Vol. 326 – P. 252–258.
101. Cardiac myocyte-specific expression of inducible nitric oxide synthase protects against ischemia/reperfusion injury by preventing mitochondrial permeability transition/ M.B. West, G. Rokosh, D. Obal et al.// *Circulation.* – 2008. – Vol. 118(19) – P. 1970–1978.
102. Opening mitoKATP increases superoxide generation from complex I of the electron transport chain/ A. Andrukhiv, A.D. Costa, I.C. West et al.// *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* – 2006. – Vol. 291(5) – P. 2067–2074.
103. Inhibition of GSK3beta by postconditioning is required to prevent opening of the mitochondrial permeability transition pore during reperfusion/ L. Gomez, M. Paillard, H. Thibault et al.// *Circulation.* – 2008. – Vol. 117(21) – P. 2761–2768.
104. Exogenous nitric oxide triggers classic ischemic preconditioning by preventing intracellular Ca²⁺ overload in cardiomyocytes/ O. Rickover, T. Zinman, D. Kaplan et al.// *Cell Calcium.* – 2008. – Vol. 43(4) – P. 324–333.
105. Mitochondrial calcium and the permeability transition in cell death/ J.J. Lemasters, T.P. Theruvath, Z. Zhong et al.// *Biochim Biophys Acta.* – 2009. – Vol. 1787(11) – P. 1395–1401.
106. Sildenafil (Viagra) induces powerful cardioprotective effect via opening of mitochondrial K(ATP) channels in rabbits/ R. Ockaili, F. Salloum, J. Hawkins et al.// *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* – 2002. – Vol. 283(3) – P. 1263–1269.
107. Sildenafil induces delayed preconditioning through inducible nitric oxide synthase-dependent pathway in mouse heart/ F. Salloum, C. Yin, L. Xi et al.// *Circ Res.* – 2003. – Vol. 92(6) – P. 595–597.
108. Das, A. Phosphodiesterase-5 inhibitor sildenafil preconditions adult cardiac myocytes against necrosis and apoptosis. Essential role of nitric oxide signaling/ A. Das, L. Xi, R.C. Kukreja// *J Biol Chem.* – 2005. – Vol. 280(13) – P. 944–955.
109. Sildenafil (Viagra) attenuates ischemic cardiomyopathy and improves left ventricular function in mice/ F.N. Salloum, A. Abbate, A. Das et al.// *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* – 2008. – Vol. 294(13) – P. 1398–1406.
110. Hu, C.P. The cardioprotective effects of nitroglycerin-induced preconditioning are mediated by calcitonin gene-related peptide/ C.P. Hu, Y.J. Li, H.W. Deng.// *Eur J Pharmacol.* – 1999. – Vol. 369(2) – P. 189–194.
111. The effects of nebulivolol on apoptosis in a rat infarct model/ G. Mercanoglu, N. Safran, M. Gungor et al.// *Circ J.* – 2008. – Vol. 72(4) – P. 660–670.
112. Granfeldt, A. Protective ischaemia in patients: preconditioning and postconditioning. / A. Granfeldt, DJ Lefer, J. Vinten-Johansen // *Cardiovasc. Research.* – 2009. – Vol. 83(2). – P. 234–246.

ROLE OF NITROUS OXIDE IN THE SIGNALING CASCADE OF ISCHEMIC PRECONDITIONING AT THE ISCHEMIA-REPERFUSION OF THE MYOCARDIUM DAMAGE

Nitric oxide (NO) is a vasoactive gas that influences blood vessels and freely diffuses into the cell and has many physiological effects on it. The results of recent studies have confirmed the role of nitric oxide (NO) in the cardioprotective effect during ischemic preconditioning. The effect of nitric oxide (NO) during ischemic reperfusion targeted on the mitochondria is considered to be the end-target of cardioprotection. If the signaling pathway of nitric oxide is disrupted or inhibited, cardioprotection by preconditioning is not carried out. During preconditioning the signaling pathway is initiated from the sarcolemmal membrane, and then spread into the cytoplasm via many series of enzymes, including nitric oxide synthase (NOS), the NO-producing enzyme, soluble guanylyl cyclase (sGC), and protein kinase G (PKG). Finally, the signal is transmitted into the mitochondria, where the cardioprotective effect occurs. It is now well established that mitochondria act to protect the heart against ischemic reperfusion injury via the opening of the mitochondrial ATP-sensitive K⁺ channel and the transformation of mitochondrial permeability transition (MPT). Studying of these pharmacological approaches may be useful in developing strategies for cardioprotection against myocardial ischemic reperfusion injury.

L.M. DANILENKO

*Belgorod National
Research University*

e-mail: miladanilenko@yandex.ru

Key words: nitric oxide, ischemic preconditioning, ischemia/reperfusion injury, heart.