

ОТ ИДЕИ С.П. БОТКИНА О «ПРЕДВОЗДЕЙСТВИИ» ДО ФЕНОМЕНА ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАНИЯ. ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ФЕНОМЕНОВ ИШЕМИЧЕСКОГО И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОГО ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАНИЯ

УДК 615.015
DOI: 10.17816/RCF1414-28

© **И.В. Зарубина, П.Д. Шабанов**

ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург, Россия

Статья принята к печати 04.12.2015

Ключевые слова:

прекондиционирование; ишемия; гипоксия; фармакологическое воздействие.

Резюме

В обзоре рассмотрен феномен ишемического preconditionирования, предсказанный С.П. Боткиным в виде идей о защитном эффекте от действия повреждающих факторов малых интенсивностей. Представлены современные данные литературы о видах preconditionирующего воздействия, триггерах и механизмах ишемического preconditionирования (ИП). Этот феномен был многократно подтвержден в опытах *in vivo* и *in vitro* на животных разных видов, а также в клинических исследованиях. Под ИП понимают преходящие благоприятные изменения в органах и тканях, которые обусловлены активацией быстрых эндогенных адаптивных процессов в них во время кратковременного периода сублетальной ишемии и реперфузии и которые их защищают во время последующих ишемических эпизодов. Различают раннее

и позднее ИП (второе окно защиты). Первое относится к классическому виду и вызывается короткими ишемическими эпизодами (3–5 мин) и такими же интервалами реперфузии. ИП, наблюдаемое через сутки и более после preconditionирующих стимулов, получило название позднего preconditionирования, основу которого составляют экспрессия генов, синтез белков теплового шока (в частности, HSP72) и NO-синтазы. Введение в кровяное русло или неишемизированные ткани таких триггеров, как аденозин, форболовый эфир, брадикинин или производные глицерина, вызывает сходное с ИП защитное действие, которое получило название фармакологического preconditionирования. Preconditionирование фармакологическими средствами предпочтительнее воздействия кратковременных ишемических эпизодов. В качестве конкретных примеров рассмотрены антигипоксические эффекты производных бензимидазола у крыс при действии острой гипоксии и гипоксического preconditionирования. Обсуждаются и другие перспективы фармакологического preconditionирования с практическими целями.

FROM THE S.P. BOTKIN'S IDEA OF "PREEXPOSURE" TO PRECONDITIONING PHENOMENON. PERSPECTIVES FOR USE OF PHENOMENA OF ISCHEMIC AND PHARMACOLOGICAL PRECONDITIONING

© **I.V. Zarubina, P.D. Shabanov**

S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia

For citation: Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy, 2016, vol. 14, No. 1, pp. 4-28

Accepted: 04.12.2015

◆ **Keywords:** preconditioning; ischemia; hypoxia; pharmacological effect.

◆ **Abstract:** The phenomenon of ischemic preconditioning based on the S.P. Botkin's idea about defense effect of disturbing factors acting in small intensities is observed in the review. The modern literature data about main types of preconditioning exposure, triggers and mechanisms of ischemic preconditioning are reviewed. This phenomenon was supported in many experiments *in vivo* and *in vitro* on animals of different species as well as in humans in clinical conditions. Ischemic preconditioning is qualified as transient positive changes in the organs and tissues produced by activation of rapid en-

dogenuous adoptive processes in them during the short period of sublethal ischemia and reperfusion and which defend them from subsequent ischemic episodes. There are early and late ischemic preconditioning (the second window of defense). The first type of ischemic preconditioning belongs to classic type of preconditioning and is produced by the short ischemic episodes (3–5 min) and similar intervals of reperfusion. Ischemic preconditioning observed in a day or more after preconditioning stimuli is named as late preconditioning with genes expression, synthesis of heat shock proteins (HSP 72 in particular) and NO synthase as the basis mechanisms underlying of it. Administration of triggers like adenosine, forbol

ether, bradykinine or glycerol derivatives into the blood or ischemic tissues produces defense action similar to ischemic preconditioning and qualified as pharmacological preconditioning. Preconditioning induced by pharmacological agents are more preference than short

ischemic episodes. Antihypoxic effects of benzimidazol derivatives in both an acute hypoxia and hypoxic preconditioning are described in the article. Other perspectives of pharmacological preconditioning in practical use are also discussed.

Защитные эффекты организма при воздействии различных повреждающих факторов изучаются давно. Идею позитивного «предвоздействия» малых доз и интенсивностей повреждающих факторов отстаивал С.П. Боткин [7]. В середине и второй половине XIX в. эти взгляды были новаторскими, поскольку отсутствовала теория защитного свойства потенциально повреждающих стимулов малой интенсивности, по сути, тренировки. В то же время имелось большое число наблюдений подобного характера. Нередко выявляли клинические особенности, приобретаемые больным при совместном течении двух инфекционных форм, например сыпного и возвратного тифа, тифа и оспы [1]. Проблемы межпатогенного антагонизма в условиях инфекционной коморбидности обсуждались на заседаниях Общества русских врачей в Петербурге под председательством С.П. Боткина. В фармакологии XIX в. широко применяли в малых дозах органотоксичные вещества в качестве лекарственных средств: дигиталис, адонис, мышьяк, хинин, ртуть, серу и др. [17]. Принцип использования малых доз таких средств лежит в основе позитивного «предвоздействия», по С.П. Боткину, и являлся лишь эмпирической идеей терапии. Фундаментальное изучение феномена «предвоздействия» началось спустя столетие после С.П. Боткина и в настоящее время расценивается как неспецифический механизм защиты.

В последние десятилетия интенсивно исследуются молекулярно-клеточные аспекты толерантности органов и тканей к умеренному и кратковременному гипоксическому и ишемическому воздействию. Известно, что различные виды кратковременного гипоксического воздействия (гипоксическая, циркуляторная, гемическая и тканевая гипоксия) оказывают нейропротекторный эффект в ранние сроки глобальной гипоксии и ишемии. При этом механизмы гипоксического и ишемического preconditionирования сходны [18]. Показано, что кратковременная окклюзия и реперфузия коронарной артерии способны значительно уменьшать зону инфаркта миокарда после периода длительной ишемии, а в пост-ишемическом периоде улучшать восстановление функции сердца и предупреждать возникновение аритмии и сосудистой дисфункции.

Считается, что впервые ишемическая толерантность была показана для миокарда. R. Lange et al. в 1984 г. в экспериментах на животных установили, что после повторных коротких эпизодов ишемии уровень АТФ в тканях миокарда снижается в меньшей степени, чем в случае однократного эпизода

ишемии [68]. Позднее С. Murry et al. (1986) описали преимущества эпизодов преходящей ишемии миокарда продолжительностью 5 мин, заключающиеся в уменьшении размера инфаркта на 25% при последующей окклюзии на 40 мин коронарной артерии сердца собаки [77]. Показано, что предварительное кратковременное раздувание баллона перед проведением коронарной баллонной ангиопластики не приводит к увеличению уровня коллатеральной перфузии по данным фотонно-эмиссионной компьютерной томографии, однако по результатам электрокардиографии способствует менее выраженной ишемии, связанной с оперативным вмешательством. Наличие стенокардии в анамнезе у пациентов с инфарктом миокарда предопределяет меньшие размеры инфаркта, а осложнения в виде застойной сердечной недостаточности и кардиогенного шока у таких пациентов развиваются в 7 раз меньше [98]. Получены данные о противоаритмическом эффекте кратковременной ишемии, предшествующей окклюзии коронарных артерий во время аортокоронарного шунтирования. В частности, у пациентов, которым за 3 мин до аортокоронарного шунтирования ненадолго пережимали аорту, частота развития желудочковых тахикардий во время вмешательства и на протяжении первых суток после него была меньше, чем в контрольной группе [116].

Позднее этот феномен был многократно подтвержден в опытах *in vivo* и *in vitro* на животных разных видов, а также в клинических исследованиях и получил название **ишемического preconditionирования** (ИП). Под ИП понимают преходящие благоприятные изменения в органах и тканях, которые вызываются активацией быстрых эндогенных адаптивных процессов в них во время кратковременного периода сублетальной ишемии и реперфузии и которые их защищают во время последующих ишемических эпизодов [65].

Различают **раннее** и **позднее** ИП (второе окно защиты). Первое относится к классическому виду и вызывается короткими ишемическими эпизодами (3–5 мин) и такими же интервалами реперфузии. Нередко одного эпизода преходящей ишемии достаточно для развития эффекта preconditionирования [67, 76]. Повреждение тканей при этом обратимо и не сопровождается некротическими изменениями, а продолжительность защитных эффектов наблюдается в течение 2 ч [94–96]. В экспериментальной же практике для моделирования эффектов preconditionирования требуются повторные ишемические эпизоды [78].

По наблюдениям, увеличение продолжительности реперфузии между ИП и последующей длительной ишемией до 2 ч приводит к потере защитного действия ИП [82]. В то же время появились данные о защитном действии ИП, наблюдаемом через сутки и более после прекодиционных стимулов [73]. Это явление получило название позднего прекодиционирования, основу которого составляют экспрессия генов, синтез белков теплового шока (в частности, HSP72 heat-shock proteins) и NO-синтазы. Защитные эффекты позднего прекодиционирования, по-видимому, опосредованы гиперпродукцией свободных радикалов кислорода и оксида азота во время ишемии, что подтверждается их отменой под действием сквенджеров кислородных радикалов и ингибиторов NO-синтазы [67]. Вместе с тем есть доказательства, что эндогенно образующийся оксид азота не влияет на выраженность ишемически-реперфузионно поврежденного миокарда и не является необходимым для реализации защитного эффекта раннего ИП [26, 37]. M.P. Stenzel-Poore et al. [104–106] изучали в течение 72 ч закономерности генетических изменений, инициируемых 15-минутным ишемическим прекодиционированием головного мозга животных. Показано, что при последующей 60-минутной окклюзии средней мозговой артерии объем инфаркта мозга уменьшается на 72%, который локализуется преимущественно в стриатуме и затрагивает кору больших полушарий. При этом изменяется экспрессия генов. Уменьшается на 77% количество регулируемых генов, отвечающих за метаболизм, клеточный транспорт и сигнальную передачу. Авторы полагают, что ишемическое прекодиционирование вызывает клеточную адаптацию, аналогичную наблюдаемой при гибернации.

Следует отметить, что ИП замедляет, но не предупреждает гибель клеток при длительной ишемии. Первоначально к защитному действию ИП относили только уменьшение размеров инфаркта, впоследствии оно было распространено на восстановление в постишемическом периоде функциональной активности органов [66]. Уменьшение реперфузионных повреждений миокарда на фоне ишемического прекодиционирования еще называют **посткодиционированием** [83]. Гипоксическое посткодиционирование по сути является новым способом реабилитации функционального состояния органов (мозга, сердца) после тяжелых повреждающих воздействий гипоксического генеза. Работами Е.А. Рыбниковой, М.О. Самойлова и др. [34] показано, что предъявление гипоксического посткодиционирования с применением трехкратной умеренной гипобарической гипоксии животным, перенесшим тяжелую гипоксию, предотвращает дегенерацию пирамидных нейронов гиппокампа и неокортекса, оказывает анксиолитический эффект на поведение крыс, а также нормализует активность гипофизарно-адренкортикальной системы. Это на-

правление может рассматриваться как весьма перспективное для практического использования.

Феномен прекодиционирования миокарда наблюдается и в случае кратковременных ишемических эпизодов, анатомически удаленных от сердца (почки, тонкий кишечник, скелетная мускулатура и др.). Это явление получило название **дистантно-го прекодиционирования**. Пережатие бедренной артерии у крыс в течение 10 мин с последующей 30-минутной реперфузией улучшает микроциркуляцию в мышце голени при последующей критической ишемии конечности за счет стимуляции неоваскулогенеза [16]. Наложение жгута на проксимальную часть задней конечности в течение 10 мин с последующей 20-минутной реперфузией оказывает инфаркт-лимитирующее действие при последующей перевязке левой коронарной артерии [5]. В последние годы активно изучаются принципиальные отличия в путях передачи кардиопротективного сигнала от ишемизированного органа к сердцу в зависимости от функциональных и анатомических особенностей этого органа. Механизмы дистантного прекодиционирования, очевидно, в целом сходны с таковыми при локальном ишемическом прекодиционировании [5]. После первичного ишемического эпизода начинается фенотипический репрограмминг, вследствие которого включается индукция синтеза оксида азота и экспрессия индуцибельных клеточных ферментов, служащих медиаторами отсроченной кардиопротекции. Включается многоуровневая иерархическая система, представленная нейрогенным, гуморальным, внутриклеточным компонентами [24].

Практическое применение дистантного прекодиционирования также может иметь будущее, поскольку воздействие ишемическими стимулами на патологически измененный орган рискованно и неоправданно. Дистантное прекодиционирование может быть выполнено неинвазивной процедурой, например кратковременными эпизодами ишемии-реперфузии одной из периферических артерий.

Полагают, что реализация эффектов ИП базируется на острой адаптации органов к ишемии и реперфузии, реализующейся за счет модуляции эффективности метаболических путей [29]. В этом прекодиционирование сходно с адаптацией организма к прерывистой гипоксии [9–12, 22, 119]. При гипоксии реализуется стереотипная неспецифическая перестройка метаболизма для поддержания гомеостаза, заключающаяся в уменьшении потребления кислорода клетками, снижении интенсивности окислительного фосфорилирования, торможении биосинтеза метаболитов пластического обмена, активации свободнорадикальных процессов [12]. Дефицит кислорода требует максимальной мобилизации и напряжения потенциальных адаптивных возможностей организма. Повышение устойчивости организма к гипоксии вносит существенный вклад в формирование его неспецифической резистент-

ности. Тренировка организма к кислородной недостаточности как физиологический метод повышения устойчивости к ней сопровождается многогранными адаптивными изменениями на всех уровнях биологической организации.

Показано, что гипобарическая гипоксия, имитирующая подъем на высоту 5000 м (10% кислорода) по 90 мин в течение трех дней, оказывает защитное действие при ишемии и реперфузии головного мозга животных [13].

Изучение метаболических изменений в головном мозге в условиях кислородной недостаточности и при тренировке к ней является актуальной задачей, решение которой позволяет определить возможные пути защиты мозговой ткани от гипоксических повреждений и повышения ее устойчивости.

Поскольку адаптивные изменения достигаются продолжительными гипоксическими тренировками, возникает необходимость разработки методов preconditionирования с помощью краткосрочных интервальных гипобарических тренировок.

Нами был разработан в эксперименте preconditionирующий режим интервальной гипоксической гипобарической тренировки крыс и исследовано его влияние на показатели энергетического обмена, процессы перекисного окисления липидов и активность антиоксидантных систем в головном мозге высокоустойчивых и низкоустойчивых к гипоксии крыс. Опыты выполнены на 350 половозрелых белых беспородных крысах-самцах массой 160–180 г, полученных из питомника Рапполово РАМН (Ленинградская область). Животных содержали в виварии в стандартных условиях освещения и питания при свободном доступе к воде и пище. Острую гипоксическую гипобарическую гипоксию вызывали, создавая в проточной барокамере для лабораторных животных условия, имитирующие пребывание на высоте.

Предварительно всех животных разделяли по устойчивости к острой гипоксии, поднимая их в барокамере на высоту 12 000 м со скоростью 50 м/с

и экспозицией на высоте до возникновения агонального дыхания. Крысы, выдерживающие воздействие гипоксии менее 5 мин, считались низкоустойчивыми (НУ), более 10 мин — высокоустойчивыми (ВУ). Адаптация к гипоксической гипоксии вырабатывалась у крыс в течение трех дней интервальной тренировки животных в проточной барокамере. Однодневный цикл тренировки состоял из шестикратного подъема крыс со скоростью 15 м/с на высоту 5000 м и экспозицией на высоте в течение 30 мин. Интервал между подъемами составлял 20 мин. В середине и конце подъема дополнительно поднимали крыс на высоту 6500 м, после чего осуществляли спуск на высоту 5000 м. При изучении эффектов гипоксического preconditionирования контролем служили нетренированные интактные животные и перенесшие острую гипоксию средней тяжести, которую создавали подъемом крыс на высоту 8000 м со скоростью 50 м/с и экспозицией на высоте 30 мин.

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ КРЫС С РАЗЛИЧНОЙ ИНДИВИДУАЛЬНОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ К ГИПОКСИИ ПРИ ОСТРОЙ ГИПОКСИИ И ГИПОКСИЧЕСКОМ ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАНИИ

Острая гипоксия сопровождалась нарушениями энергетического обмена в головном мозге высокоустойчивых и низкоустойчивых крыс, что выражалось в увеличении содержания лактата на фоне снижения содержания пирувата, в уменьшении уровня макроэргических фосфатов — креатинфосфата и АТФ при увеличении содержания АДФ и АМФ, активации процессов перекисного окисления липидов и угнетении активности антиоксидантных систем. Метаболические изменения были более выражены в мозге низкоустойчивых к гипоксии животных (табл. 1). Гипоксическое preconditionирование по сравнению

■ Таблица 1. Влияние гипоксического preconditionирования на показатели энергетического обмена в головном мозге крыс ($M \pm m, n = 10$)

Показатели	Группы животных	Высокоустойчивые	Низкоустойчивые
Лактат, мкмоль/г	Интактные	2,87 ± 0,24	3,12 ± 0,093
	Гипоксия	6,93 ± 0,22 ^a	7,84 ± 0,21 ^a
	Preconditionирование	4,01 ± 0,21 ^{аб}	6,01 ± 0,19 ^{аб}
Пируват, мкмоль/г	Интактные	0,32 ± 0,01	0,27 ± 0,02
	Гипоксия	0,14 ± 0,01 ^a	0,10 ± 0,01 ^a
	Preconditionирование	0,20 ± 0,02 ^{аб}	0,17 ± 0,02 ^{аб}
Лактат/пируват	Интактные	8,97 ± 0,32	13,89 ± 0,27
	Гипоксия	49,50 ± 0,31 ^a	78,40 ± 0,19 ^a
	Preconditionирование	20,05 ± 0,38 ^{аб}	35,35 ± 0,18 ^{аб}
Креатинфосфат, мкмоль/г	Интактные	4,12 ± 0,21	3,72 ± 0,11
	Гипоксия	1,11 ± 0,18 ^a	0,55 ± 0,14 ^a
	Preconditionирование	2,21 ± 0,19 ^{аб}	1,57 ± 0,16 ^{аб}
АТФ, мкмоль/г	Интактные	3,63 ± 0,12	2,78 ± 0,15
	Гипоксия	2,03 ± 0,11 ^a	1,48 ± 0,13 ^a
	Preconditionирование	2,79 ± 0,11 ^{аб}	1,97 ± 0,14 ^{аб}

■ Таблица 1 (окончание)

Показатели	Группы животных	Высокоустойчивые	Низкоустойчивые
АДФ, мкмоль/г	Интактные	0,66±0,02	0,72±0,05
	Гипоксия	0,98±0,03 ^a	1,17±0,04 ^a
	Прекондicionирование	0,89±0,03 ^{ab}	0,96±0,05 ^{ab}
АМФ, мкмоль/г	Интактные	0,41±0,02	0,62±0,06
	Гипоксия	0,87±0,03 ^a	0,94±0,05 ^a
	Прекондicionирование	0,67±0,02 ^{ab}	0,77±0,02 ^{ab}
Энергетический заряд	Интактные	0,819±0,008	0,775±0,003
	Гипоксия	0,665±0,006 ^a	0,537±0,002 ^a
	Прекондicionирование	0,782±0,008 ^{ab}	0,685±0,005 ^{ab}

^a — достоверные различия ($p < 0,05$) по сравнению с группой интактных животных; ^b — с группой крыс при острой гипоксии

с действием острой гипоксии сопровождалось менее выраженными изменениями показателей энергетического обмена в мозге. Содержание лактата в мозге высокоустойчивых крыс на 42%, а в мозге низкоустойчивых на 23% было меньше, чем у животных при острой гипоксии ($p < 0,05$). Содержание пирувата достоверно увеличивалось в мозге высокоустойчивых крыс на 43%, низкоустойчивых — на 70%. Изменения в содержании лактата и пирувата на фоне гипоксического прекондicionирования приводили к снижению величины их соотношения, что свидетельствует об уменьшении лактатного ацидоза в мозге животных. По сравнению с действием острой гипоксии содержание креатинфосфата достоверно возрастало в мозге высокоустойчивых крыс на 99%, низкоустойчивых — на 185%. Содержание АТФ в мозге крыс обеих групп на 30% было выше, чем при действии острой гипоксии ($p < 0,05$). Наряду с этим снижалось содержание АДФ в мозге высокоустойчивых крыс на 10%, а в мозге низкоустойчивых — на 18%, а также АМФ — на 23 и 18% соответственно ($p < 0,05$). Изменения аденинну-

клеотидного пула при гипоксическом прекондicionировании приводили к достоверному увеличению по сравнению с действием острой гипоксии величины энергетического заряда в мозге высокоустойчивых крыс на 18%, а низкоустойчивых — на 28% ($p < 0,05$). В то же время уровень энергообеспечения после прекондicionирования животных к гипоксии ниже, чем у интактных крыс. Наблюдающиеся при острой гипоксии нарушения энергетического обмена сопровождались интенсивной липопероксидацией и угнетением активности антиоксидантных систем в головном мозге высоко- и низкоустойчивых животных.

В тканях головного мозга крыс обеих групп достоверно увеличивалось содержание продуктов перекисного окисления липидов — диеновых конъюгатов и малонового диальдегида на фоне снижения содержания восстановленного глутатиона, активности супероксиддисмутазы. Острая гипоксия вызывала активацию каталазы в мозге высокоустойчивых животных в два раза и снижение ее активности в мозге низкоустойчивых крыс на 54% (табл. 2).

■ Таблица 2. Влияние гипоксического прекондicionирования на процессы перекисного окисления липидов и активность антиоксидантных систем в головном мозге крыс ($M \pm m$, $n = 10$)

Показатели	Группы животных	Высокоустойчивые	Низкоустойчивые
Диеновые конъюгаты, мкмоль/г	Интактные	19,22±0,23	22,02±0,32
	Гипоксия	25,75±0,26 ^a	32,12±0,25 ^a
	Прекондicionирование	22,13±0,22 ^{ab}	27,14±0,21 ^{ab}
МДА, мкмоль/г	Интактные	6,56±0,17	7,36±0,16
	Гипоксия	16,69±0,24 ^a	19,47±0,21 ^a
	Прекондicionирование	11,23±0,14 ^{ab}	12,14±0,17 ^{ab}
Восстановлен- ный глутатион, мкмоль/г	Интактные	37,02±0,69	32,12±0,19
	Гипоксия	23,10±0,23 ^a	18,15±0,21 ^a
	Прекондicionирование	33,12±0,14 ^{ab}	22,18±0,18 ^{ab}
СОД, А/мг белка	Интактные	2,51±0,09	2,09±0,05
	Гипоксия	1,20±0,05 ^a	0,86±0,07 ^a
	Прекондicionирование	2,22±0,04 ^{ab}	1,11±0,06 ^{ab}
Каталаза, мкмоль H ₂ O ₂ / мин мг белка	Интактные	5,91±0,52	3,19±0,33
	Гипоксия	12,36±0,59 ^a	1,46±0,19 ^a
	Прекондicionирование	8,32±0,19 ^{ab}	2,13±0,17 ^{ab}

^a — достоверные различия ($p < 0,05$) по сравнению с группой интактных животных; ^b — с группой крыс в состоянии острой гипоксии

Гипоксическое прекондиционирование по сравнению с действием острой гипоксии сопровождалось снижением в мозге высокоустойчивых крыс содержания диеновых конъюгатов на 14%, в мозге низкоустойчивых крыс — на 16% ($p < 0,05$). Содержание малонового диальдегида у высокоустойчивых крыс на 45%, а у низкоустойчивых на 12% было меньше, чем при действии острой гипоксии.

Содержание восстановленного глутатиона достоверно увеличивалось у высокоустойчивых крыс на 45%, у низкоустойчивых крыс — на 22%, активность супероксиддисмутазы — на 85 и 29% соответственно. Активность каталазы в результате гипоксического прекондиционирования достоверно снижалась в мозге высокоустойчивых крыс на 34% и увеличивалась на 46% в мозге низкоустойчивых животных.

Таким образом, наблюдающиеся при гипоксическом прекондиционировании метаболические изменения в головном мозге крыс свидетельствуют о перестройке энергетического обмена и активности антиоксидантных систем на адекватный условиям гипоксического воздействия режим функционирования. Разработанный оптимальный режим гипоксического прекондиционирования крыс вызывает адаптивные метаболические изменения в головном мозге. В то же время, по сравнению с интактными животными, энергетический потенциал головного мозга этих крыс обеих групп был ниже, чем у интактных животных. На фоне относительной активации каталазы и супероксиддисмутазы в мозге животных содержание диеновых конъюгатов и малонового диальдегида оставалось достоверно выше, а содержание восстановленного глутатиона ниже, чем у интактных животных. Наблюдаемые изменения более выражены у низкоустойчивых особей (рис. 1).

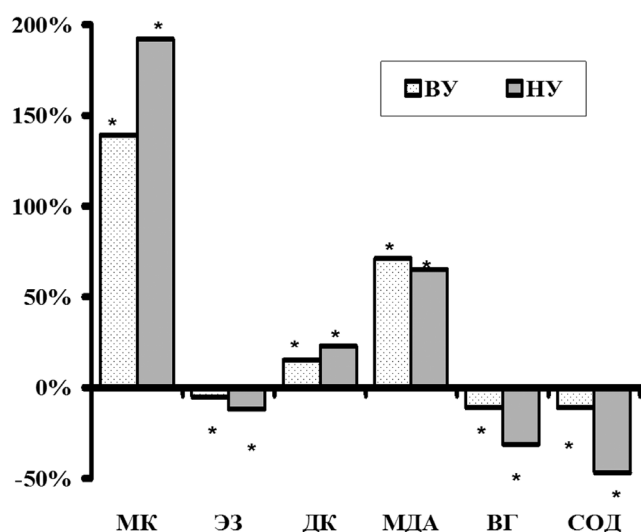


Рисунок 1. Влияние гипоксического прекондиционирования на изменение метаболических показателей в головном мозге высоко- и низкоустойчивых к гипоксии крыс по сравнению с интактными животными: * — $p < 0,05$, МК — лактат, ЭЗ — энергетический заряд, ДК — диеновые конъюгаты, МДА — малоновый диальдегид, ВГ — восстановленный глутатион, СОД — супероксиддисмутазы

Таким образом, можно заключить, что разработанный режим гипобарического прекондиционирования формирует в тканях головного мозга высокоустойчивых и особенно низкоустойчивых к гипоксии крыс адекватный условиям воздействия метаболический ответ, заключающийся в препятствовании снижения содержания креатинфосфата, адениннуклеотидов, пирувата, супероксиддисмутазы, восстановленного глутатиона и накопления лактата, диеновых конъюгатов и малонового диальдегида. Уровень показателей энергетического обмена и активности антиоксидантных систем в мозге на фоне прекондиционирования у животных ниже, чем у интактных крыс с такой же чувствительностью к гипоксии.

Универсальные закономерности биохимических ответов тканей на прекондиционное воздействие позволяют утверждать, что позитивный эффект ИП может наблюдаться не только в кардиологической практике, когда приступы стенокардии свидетельствуют о наличии у больного эпизода кратковременной ишемии миокарда.

Одним из первых сообщений о существовании ишемического прекондиционирования в головном мозге была работа К. Kitagawa et al. [63]. Было показано, что ишемия мозга у песчанок малой продолжительности (2 мин), предшествующая 5-минутной окклюзии общих сонных артерий, снижает энергетический потенциал головного мозга и не сопровождается некрозом нейронов области СА1. Поскольку без предшествующей краткосрочной ишемии большинство нейронов области СА1 погибает, авторы сделали заключение о развивающейся ишемической толерантности в гиппокампе, коре больших полушарий, базальных ганглиях и таламусе вследствие краткосрочного сублетального ишемического эпизода.

В неврологической практике это явление встречается при хронической ишемии головного мозга, протекающей на фоне предшествующих транзиторных ишемических атак [19–21]. Патогенез хронической ишемии головного мозга обусловлен недостаточностью мозгового кровообращения вследствие атеросклеротического или диабетического поражения стенки сосудов, артериальной гипертензии, венозного застоя, изменения реологических свойств крови, сердечной или легочной недостаточности и т.д. Часто хроническое течение ишемии мозга сочетается с эпизодами острой церебральной ишемии в виде транзиторных ишемических атак. Необходимо отметить, что возникновение очагов перенесенного инфаркта, в особенности с локализацией в белом веществе мозга, не сопровождается клиническими симптомами и выявляется лишь при проведении магнитно-резонансной томографии. Это так называемые «тихие» инсульты. Нередко, несмотря на полный быстрый регресс неврологического дефицита после транзиторной ишемической атаки, в мозге больного выявляются очаговые изменения, свидетельствующие о перенесенном инсульте.

те. У больных с предшествовавшей транзиторной ишемической атакой, несмотря на сходные размеры и выраженность дефектов перфузии, отмечены тенденция к меньшему исходному размеру диффузионных очагов, уменьшение окончательного объема инфаркта и менее выраженный неврологический дефицит по сравнению с контрольной группой. В многоцентровом исследовании с использованием магнитно-резонансной томографии показано, что транзиторные ишемические атаки, перенесенные перед инсультом, повышают устойчивость головного мозга к гипоксии [113]. Предполагают существование у человека систем эндогенной нейропротекции головного мозга. Исходя из того что у ранее перенесших ишемические эпизоды пациентов с инфарктом мозга лучше восстанавливаются утраченные функции по сравнению с теми, у кого этих эпизодов не было, транзиторную ишемическую атаку представляют как клиническую модель толерантности мозга к ишемии [19, 41].

Обнаружена наибольшая выживаемость и повышенная толерантность к острой сердечно-сосудистой патологии (повторным инсультам и инфарктам миокарда) у больных, перенесших инсульт в каудальных отделах ствола с синдромом Валленберга — Захарченко [4]. Авторы предполагают, что при указанной локализации инфаркта мозга включаются эндогенные защитные механизмы, модулирующие протективное воздействие, т. е. наблюдается отсроченное прекодиционирование [22].

Нередко, невзирая на полный быстрый регресс неврологического дефицита после транзиторной ишемической атаки, в мозге больного выявляются очаговые изменения, свидетельствующие о перенесенном инсульте. В то же время в исследованиях S.C. Johnston [62] не выявлено связи между продолжительностью симптомов, используемых в качестве показателя тяжести ишемии, и риском наступления инвалидности от последующего инсульта у больных. Автор не обнаружил различий в частоте наступления инвалидности у пациентов с инсультами, случившимися на 1-е, 2–7-е и 7–90-е сутки после предшествующей транзиторной ишемической атаки. В настоящее время преобладает мнение, что транзиторные ишемические атаки являются прежде всего фактором риска мозгового инсульта. Упоминания об их саногенном эффекте в публикациях последних лет встречаются довольно редко [55–59].

При измерении мозгового кровотока показано, что ишемическая толерантность не сопровождается изменениями мозгового кровотока в момент прекодиционирующего эпизода и после него [38, 43]. Иными словами, устойчивость к ишемии формируется на клеточном уровне. Патогенез поражения церебральных структур при хронических сосудистых заболеваниях **головного мозга** в большинстве случаев однотипен и заключается в последовательном нарастании комплекса патобиохимических расстройств, обусловленных снижением

уровня кислорода в артериальной крови (гипоксемией), с одной стороны, и воздействием интермедиатов недоокисленного кислорода (оксидантным стрессом) — с другой. Установлены основные механизмы, обуславливающие переход обратимых гемодинамических, клеточных и молекулярных изменений в области ишемической полутени в стойкие при формировании зоны некроза. Показано, что ведущими звеньями каскада являются глутаматная эксайтотоксичность с активацией внутриклеточных ферментов и накоплением внутриклеточного Ca^{2+} , повышение синтеза оксида азота и оксидантного стресса, развитие локальной воспалительной реакции, повреждение гематоэнцефалического барьера и микроциркуляторные нарушения. Дисгемия вследствие системного и локального нарушения мозговой гемодинамики при хронической ишемии мозга в конечном счете приводит к серьезным метаболическим расстройствам.

После коротких ишемических эпизодов и реперфузии клетки тканей способны к «запоминанию» предшествующего ишемического повреждения, определенную роль в котором играет изменение фонда адениннуклеотидов. Сохранение основного пула адениннуклеотидов необходимо для поддержания ультраструктуры, обеспечения ионного гомеостаза и возобновления окислительного фосфорилирования в ишемизированной ткани [49, 51, 103]. После коротких периодов ишемии от 2 до 5 мин восстановление фонда адениннуклеотидов происходит в течение нескольких часов, а не дней, как после более длительной (15–20 мин) ишемии, что обусловлено невысокой скоростью синтеза *de novo* адениннуклеотидов [97]. Следовательно, достаточно высокий уровень АТФ в прекодиционированном органе препятствует гибели клеток и способствует их лучшему энергетическому обеспечению.

Короткие эпизоды ишемии и реперфузии вызывают существенные метаболические изменения. Маркерами ишемического повреждения и посредниками прекодиционирования служат белки теплового шока, супероксиддисмутаза, каталаза, глутатионпероксидаза, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа, креатинфосфокиназа и индуцибельная NO-синтаза, уровень которых отличается от нормы даже спустя сутки после реперфузии [66, 107]. Сохранение этих изменений увеличивает толерантность тканей к последующему длительному ишемическому стрессу, обеспечивая лучшее переживание клеток в условиях сниженного обеспечения энергетическими субстратами и кислородом. Так была предложена метаболическая концепция ишемического прекодиционирования. Полагают, что энергосберегающие эффекты ИП вызваны снижением активности протонной митохондриальной F_0F_1 АТФазы, дефосфорилирующей основное количество АТФ при ишемии [111]. Наряду с этим снижается активность Na^+ , K^+ -АТФазы, Ca^{2+} -АТФазы саркоплазматического ретикулаума и скорость АТФ-зависимых реакций [66]. В свою

очередь, сохранение содержания АТФ обеспечивает ресинтез креатинфосфата. Полезный метаболический эффект ИП проявляется в уменьшении уровня недоокисленных продуктов гликолиза пирувата, фосфоенолпирувата, фосфолипидов и др. [99].

В наших исследованиях ишемическое прекондиционирование создавали трехкратной окклюзией общих сонных артерий (по 5 мин) сосудистыми зажимами с интервалом реперфузии 15 мин. В 1-й серии хроническую ишемию мозга моделировали перевязкой сонных артерий через 1 ч после прекондиционирования и квалифицировали это как раннее прекондиционирование, во 2-й серии перевязку сонных артерий осуществляли через 24 ч (позднее прекондиционирование).

Неврологический статус животных после окклюзии общих сонных артерий исследовали с помощью шкалы stroke-index McGraw по сумме соответствующих баллов. Для регистрации мышечного тонуса использовали тест подтягивания животных на горизонтальной перекладине, натянутой на высоте 30 см от поверхности стола [2]. Целостность физиологической реакции крыс на ишемию оценивали в тесте «открытого поля» и «приподнятого крестообразного лабиринта» с учетом ориентировочно-исследовательской эмоциональной и двигательной активности, уровня тревожности по поведенческому атласу для грызунов [24]. О когнитивных функциях судили на основании формирования и сохранения условной реакции пассивного избегания. Спустя сутки после этого теста оценивали уровень депрессии животных в тесте Порсолта или «поведенческого отчаяния» в плавательной пробе [93]. Интенсивность свободнорадикальных процессов в мозге определяли по содержанию малонового диальдегида активности супероксиддисмутазы [33].

Установлено, что функционально-метаболические изменения в головном мозге различных по устойчивости к гипоксии животных в пост-ишемическом периоде были более значимы в случае «позднего прекондиционирования». При этом у НУ крыс нарушения неврологического статуса и поведенческих реакций, а также антиоксидантных систем были более выражены, чем у ВУ к гипоксии крыс. В серии с ранним прекондиционированием на 3-и сутки после ишемии выживало больше животных, чем в серии с поздним прекондиционированием (табл. 3).

После окклюзии общих сонных артерий на протяжении семи суток регистрировали животных как с легкой, так и с тяжелой неврологической симптоматикой. Неврологические нарушения были более выражены в группе НУ крыс.

В механизмах прекондиционирования условно можно выделить три последовательных этапа. Первый — это триггерный, заключающийся в восприятии ишемического стимула. Второй — сигнальный — состоит в передаче стимула медиаторами. Сутью третьего эффекторного этапа является воздействие на клеточные мишени, ответственные за реализацию адаптивных перестроек.

Предполагают, что запуск ИП осуществляется веществами-триггерами, выделяющимися из клеток при ишемических стимулах и реперфузии (табл. 4). Таких триггеров выделяют две группы: рецептор-зависимые и независимые. К первой группе относятся опиоиды, норадреналин, аденозин, брадикинин, серотонин, ацетилхолин и др. Вторую группу составляют ионы кальция, активные формы кислорода, оксид азота и др. Следует отметить, что триггеры прекондиционирования могут быть не только эндогенными, но и экзогенными.

■ **Таблица 3. Выживаемость животных (%) после ишемии головного мозга ($M \pm m$, $n = 10$)**

Группы животных	Раннее прекондиционирование		Позднее прекондиционирование	
	Высокоустойчивые	Низкоустойчивые	Высокоустойчивые	Низкоустойчивые
Контроль	100	100	100	100 ±
Ишемия	52 ± 2*	36 ± 1*	47 ± 3*	32 ± 2*

* — $p < 0,05$ по сравнению с контролем

■ **Таблица 4. Триггеры ишемического прекондиционирования**

Триггеры прекондиционирования		
	Эндогенные	Экзогенные
Рецептор-независимые	Оксид азота	Липополисахариды (бактериальный токсин)
	Цитокины	
	Активные формы кислорода	Монофосфолипид А
	Ионы кальция	
	Фактор некроза опухоли — α (ФНО-α)	
Рецептор-зависимые	Аденозин	Активаторы АТФ-зависимых K ⁺ -каналов
	Опиоиды	
	Норадреналин	
	Брадикинин	
	Серотонин	
	Ацетилхолин	

G.S. Liu et al. [71] установили, что для активации ишемического preconditionирования необходима стимуляция аденозинового рецептора A_1 (аденозином или агонистом аденозиновых рецепторов), а использование антагониста этого рецептора блокирует запуск ишемического preconditionирования. Так был обнаружен один из основных триггеров этого процесса — аденозин [58]. Этот нуклеозид при ишемии быстро высвобождается во внеклеточную жидкость в концентрациях, превышающих необходимые для стимулирования рецепторов аденозина. В экспериментах на животных и на изолированном сердце человека показано, что действие аденозина сходно с эффектом preconditionирования.

Однако в контролируемом исследовании у больных с коронарной болезнью сердца во время коронарной ангиопластики внутрикoronарное введение аденозина (2,4 мг/мин в течение 10 мин) за 20 мин до первого раздувания баллона не оказывает эффекта preconditionирования, что обусловлено его неблагоприятным влиянием на коллатеральное кровообращение [32].

Описаны механизмы запуска ишемического preconditionирования посредством брадикинина [112] и опиоидов [101]. К другим триггерам относят норадреналин, простаноиды, эндорфины, ацетилхолин, оксид азота и свободные радикалы кислорода [3, 6]. Их эффект может быть синергичным, несмотря на их действие на разные пути внутриклеточной сигнализации [66].

Активные формы кислорода митохондриального происхождения могут играть важную роль в запуске защитного эффекта при preconditionировании, а также в механизмах внутриклеточной передачи сигнала. Под действием активных форм кислорода фосфорилируются внутриклеточные протеинкиназы: протеинкиназа С, тирозинкиназы и митоген-активируемые протеинкиназы [3, 48]. Активированные киназы способствуют открытию АТФ-зависимых K^+ -каналов [117]. Следует отметить, что до настоящего времени полностью механизм участия активных форм кислорода в эффектах preconditionирования неизвестен и крайне мало научных публикаций, освещающих эту проблему [3, 114].

Из медиаторов, участвующих в проведении сигнала от триггера и инициирующих метаболические изменения, наиболее изучены АТФ-зависимые K^+ -каналы (K_{ATP}) и специфические изоформы протеинкиназы С [49, 61, 85–87, 96]. Эпсилон-изоформа протеинкиназы С подвергается транслокации в процессе ишемии и фосфорилирует сериновые и треониновые группы белка в ферменте или K_{ATP} , реализуя таким образом эффекты ИП [61]. В последние годы показано, что митоген-активируемые протеинкиназы (МАП-киназы) и тирозинкиназы также вовлечены в передачу сигнала при ИП [49, 110]. Кардиопротекторные эффекты ИП у животных разных видов подтверждены также с помощью агонистов протеинкиназы С и доноров NO. Следует отметить,

в клинической практике протеинкиназы С и МАП-киназы не используют вследствие их проонкогенных свойств [84].

Важную роль в опосредовании защитных эффектов ИП играют открывающиеся при снижении уровня АТФ в процессе ишемии K_{ATP} -каналы [23, 70, 79]. Эти каналы участвуют в сопряжении клеточного метаболизма с электрической активностью плазматических мембран, регулируя ток калия через них. Снижение интенсивности метаболических реакций открывает каналы, вызывая выход ионов из клетки и мембранную гиперполяризацию, что подавляет возбудимость клеток и оказывает энергосберегающее действие. Закрытие каналов при увеличении интенсивности метаболизма деполяризует мембраны и открывает потенциалзависимые Ca -каналы, что приводит к высвобождению нейротрансмиттеров или гормонов [42].

K_{ATP} -каналы идентифицированы в сарколемме и в митохондриальных мембранах. Первоначально ответственными за ИП рассматривались сарколеммные каналы K_{ATP} , активация которых сокращает продолжительность потенциала действия, ингибирует поток кальция через каналы L-типа, в результате чего уменьшается внутриклеточная перегрузка кальцием в процессе ишемии [56, 59]. Позднее было установлено, что укорочение потенциала действия активацией сарколеммных K_{ATP} -каналов не существенно для индуцированной противоишемической защиты миокарда, а при активации митохондриальных K_{ATP} -каналов воспроизводится эффект ИП [56, 57]. В последнее время показано, что активация K_{ATP} -каналов внутренней митохондриальной мембраны является не только необходимым, но и достаточным условием для реализации защитного эффекта гипоксического и ишемического preconditionирования [35]. Механизм этого защитного действия остается нерешенным [80].

Вследствие стереотипии молекулярного ответа клеток на ишемическое повреждение триггеры ИП не являются специфичными для ишемии и могут вызывать ишемическую толерантность в разных органах. Кроме того, индукция толерантности в одном органе может распространяться и на другие органы. Это явление носит название дистанционного ишемического preconditionирования, сущность которого заключается в коротком, сублетальном для клеток эпизоде ишемии одного органа, защищающем другие органы от последующего длительного и тяжелого эпизода ишемии. Разнообразие путей активации защитного феномена ишемического preconditionирования свидетельствует об их взаимозаменяемости. При этом основным и самым коротким является аденозиновый путь.

Механизмы дистанционного preconditionирования имеют существенные особенности, связанные со спецификой органа, подвергавшегося кратковременным эпизодам ишемии и реперфузии. Известно, что preconditionирующий эффект от анатомиче-

ски удаленных от миокарда органов передается сердцу в основном гуморальным путем преимущественно в результате действия аденозина, брадикинина и опиоидных пептидов [114]. Эффект дистанционного прекондиционирования вследствие ишемии кишки устраняется экзогенными ганглиоблокаторами, капсаицином [54]. Защитный эффект, вызванный ишемией-реперфузией брюшной аорты, не устраняется ганглиоблокаторами [115], однако нельзя исключать нейрогенного влияния. Для органов с богатой сенсорной активацией большое значение имеет активация висцеральных афферентов. Выделяющиеся аденозин и брадикинин включают висцеро-висцеральный рефлекс, эфферентным звеном которого являются симпатические нервы сердца. Их активация стимулирует адренорецепторы кардиомиоцитов эндогенными катехоламинами с последующим кардиопротективным ответом. Очевидно, что активация симпатических нервов сердца может улучшать его трофику и повышать устойчивость к ишемии.

Таким образом, феномен ишемического прекондиционирования определяют три ключевые составляющие: триггеры как активаторы процесса, внутриклеточный мессенджер и АТФ-зависимые калиевые каналы (K_{ATP}) как конечный эффекторный белок. Воздействием на них можно регулировать полезные эффекты ИП.

Введение в кровяное русло или неишемизированные ткани таких триггеров, как аденозин, фоболовый эфир, брадикинин или производных глицерина, вызывает сходное с ИП защитное действие [49, 75, 102].

Это действие получило название **фармакологического прекондиционирования**. Прекондиционирование фармакологическими средствами предпочтительнее воздействия кратковременных ишемических эпизодов. Применение ингибиторов АТФ-зависимых K⁺-каналов глибенкламида или 5-гидроксидеканоата, а также ингибиторов протеинкиназы С (полимиксина В, калфостина С или стауроспорина) отменяет позитивные эффекты прекондиционирования [82]. Поиск безопасных фармакологических средств, воспроизводящих полезные эффекты ИП, в настоящее время является новым и перспективным направлением экспериментальной фармакологии. В настоящее время в клинической практике начали использоваться фармакологические препараты, способные имитировать ИП, однако их назначение не учитывает концепцию прекондиционирования. Так, никорандил, механизм действия которого заключается в открытии K_{ATP}, используется в качестве антиангинального средства.

Метаболическая концепция ИП предусматривает участие в нем и свободнорадикальных форм кислорода, в частности перекиси водорода, супероксид аниона и гидроксильного радикала, образующихся при коротких ишемических и реперфузионных стимулах [88–92]. Открытие АТФ-зависимых

K⁺-каналов в митохондриях сердца, а следовательно, и само ИП прямо связаны с увеличением генерации супероксидных радикалов в дыхательной цепи [80]. Введение сквенджеров свободных радикалов, таких как супероксиддисмутаза, каталаза или N-2-меркаптопропионилглицин, предотвращает защитные эффекты ИП [109].

Таким образом, полезных эффектов ИП можно достичь при использовании определенных агонистов рецепторов и активаторов внутриклеточной сигнализации без применения ишемических стимулов [88, 92]. В настоящее время наиболее изучено действие аденозина и селективных агонистов его рецепторов. В кардиологической практике аденозин как вазодилататор применяется в качестве компонента кардиоплегических растворов [72, 74]. В то же время взаимосвязь эффектов аденозина и ИП не имеет убедительных доказательств, поскольку используют аденозин в реперфузионном периоде. В эксперименте показано, что предишемическая стимуляция A₁- и A₃-рецепторов аденозина ограничивает размеры инфаркта миокарда, улучшает энергетическое состояние и сохраняет целостность сарколеммы кардиомиоцитов в зоне риска в той же степени, что и ИП [91]. Доказана целесообразность введения пациентам аденозина или агонистов этих рецепторов до начала искусственного кровообращения при шунтировании коронарных артерий [69].

Новой стратегией в фармакологической защите сердца от ишемических и реперфузионных повреждений является использование ингибиторов Na⁺/H⁺-переносчика в сарколемме, снижающих частоту возникновения реперфузионных аритмий и поддерживающих ионный гомеостаз клеток [30, 31]. В клинике применяется высокоселективный ингибитор Na⁺/H⁺-обменника 4-изопропил-3-метилсульфонил-бензоилгуанидин-метансульфонат (карипорид, НОЕ-642) [64].

Для коррекции метаболических нарушений ишемизированного миокарда нашли применение средства, влияющие на АТФ-зависимые K⁺-каналы и ингибиторы Na⁺/H⁺-обмена (никорандил, априкалим, пинацидил, карипорид, НОЕ-694) [41, 46, 49]. Эти средства можно использовать для остановки сердца при включении их в состав кардиоплегических растворов, что обеспечивает гиперполяризацию мембран кардиомиоцитов и поддерживает внутриклеточный метаболизм [59, 84]. Внутривенное введение ингибиторов Na⁺/H⁺-обмена пациентам до начала искусственного кровообращения при проведении операций по замене аортального клапана или аортокоронарного шунтирования повышает толерантность миокарда к ишемическому повреждению и улучшает восстановление функции сердца при реперфузии [31, 100]. При использовании консервирующих растворов, содержащих НОЕ-642, наблюдается сохранение ультраструктуры и восстановление функции донорских сердец [64]. Никорандил обладает выраженными антиангинальным

и вазодилатационным эффектами, что расширяет его применение в клинике для коррекции ишемизированного миокарда [47].

Известны эффекты ингаляционных анестетиков севофлюрана и изофлюрана, основанные на эффекте прекондиционирования. Применение в эксперименте этих препаратов уменьшало уровень маркеров некроза миокарда и количество реперфузионных злокачественных аритмий [60]. Полагают, что защитный эффект ингаляционных анестетиков обеспечивается снижением поступления в клетку кальция, поддержанием энергетического потенциала, предупреждением окислительного стресса и апоптоза, активизацией митохондриальных АТФ-зависимых K⁺-каналов [15].

При профилактике и терапии инсульта также можно использовать препараты, активирующие процессы ишемического прекондиционирования. Так, ингибиторы пролилгидроксилаз влияют на активатор транскрипции индуцируемого гипоксией фактор-1 и активируют экспрессию генов эритропоэтина и фактора роста эндотелия сосудов, вовлеченных в противоишемическую защиту. Это указывает, что фармакологическое ингибирование этих пролилгидроксилаз может повысить эффективность терапии инсульта.

Прекодиционирующие свойства недавно обнаружены у гипохлорида натрия, применяемого в качестве детоксицирующего средства при эндотоксикозах различного генеза и экзогенных отрав-

лениях [14]. Введение 0,06 % раствора гипохлорида натрия 4-дневным курсом крысам, подвергнутым 90-минутной билатеральной лигатурной ишемии почек, обеспечивало высокую толерантность к интенсивной динамической нагрузке и гипоксической гипоксии.

В наших исследованиях ишемию головного мозга у крыс моделировали пережатием общих сонных артерий в течение 5 мин с интервалом реперфузии 5 мин. Цикл ишемия–реперфузия повторяли 3 раза. Для изучения фармакологического прекодиционирования использовали агонист аденозиновых рецепторов аденозин — 750 мкмоль/кг, антагонист аденозиновых рецепторов теofilлин — 100–400 мкмоль/кг, которые вводили подкожно, и блокатор Katp плазматических и митохондриальных мембран глибенкламид 116 мкмоль/кг (с добавлением эмульгатора твин-80), который вводили внутрибрюшинно за 1 ч до ИП. Через 1 ч после ишемии крыс декапитировали и в мозге определяли показатели энергетического обмена (содержание лактата и пирувата) и перекисного окисления липидов (диеновых конъюгатов и малонового диальдегида).

Острая ишемия головного мозга, моделируемая у крыс через 1 ч после ИП, сопровождалась более низким по сравнению с группой животных с острой ишемией (контроль 2) содержанием лактата и продуктов перекисного окисления липидов и высоким уровнем пирувата в головном мозге крыс (табл. 5, 6). Введение неселективного агониста A₁-рецепторов

■ Таблица 5. Содержание лактата и пирувата в головном мозге крыс на фоне ИП (M±m, n=10)

Показатели	Группы животных	Мкмоль/г ткани
Лактат	Интактные (контроль 1)	2,13±0,15
	Острая ишемия (контроль 2)	9,76±0,24 ^a
	ИП (контроль 3)	5,01±0,21 ^{аб}
	ИП + острая ишемия (контроль 4)	7,23±0,19 ^{абв}
	ИП + острая ишемия + аденозин	3,28±0,22 ^{абв}
	ИП + острая ишемия + теofilлин	6,45±0,15 ^{абв}
	ИП + острая ишемия + глибенкламид	5,94±0,17 ^{абв}
Пируват	Интактные (контроль 1)	0,35±0,04
	Острая ишемия (контроль 2)	0,09±0,05 ^a
	ИП (контроль 3)	0,26±0,02 ^б
	ИП + острая ишемия (контроль 4)	0,18±0,02 ^б
	ИП + острая ишемия + аденозин	0,28±0,03 ^{абв}
	ИП + острая ишемия + теofilлин	0,13±0,02 ^{абв}
	ИП + острая ишемия + глибенкламид	0,12±0,02 ^{абв}

ИП — ишемическое прекодиционирование; ^a — p < 0,05 по сравнению с интактными животными; ^б — с острой ишемией; ^в — с ИП

■ Таблица 6. Содержание продуктов перекисного окисления липидов в головном мозге на фоне ИП (M±m, n=10)

Показатели	Группы животных	Мкмоль/г ткани
Диеновые конъюгаты	Интактные (контроль 1)	19,46±0,21
	Острая ишемия (контроль 2)	42,63±0,19 ^a
	ИП (контроль 3)	29,52±0,22 ^{аб}
	ИП + острая ишемия (контроль 4)	31,26±0,24 ^{аб}
	ИП + острая ишемия + аденозин	21,11±0,19 ^{абв}
	ИП + острая ишемия + теofilлин	34,26±0,18 ^{абв}
	ИП + острая ишемия + глибенкламид	37,45±0,21 ^{абв}

■ Таблица 6 (окончание)

Показатели	Группы животных	Мкмоль/г ткани
Малоновый диальдегид	Интактные (контроль 1)	6,14±0,21
	Острая ишемия (контроль 2)	27,12±0,23 ^a
	ИП (контроль 3)	12,46±0,25 ^{аб}
	ИП+ острая ишемия (контроль 4)	22,27±0,23 ^a
	ИП+ острая ишемия+ аденозин	9,23±0,22 ^{абв}
	ИП+ острая ишемия+ теofilлин	17,11±0,19 ^{абв}
	ИП+ острая ишемия+ глибенкламид	18,16±0,21 ^{абв}
ИП — ишемическое прекондиционирование; ^a — $p < 0,05$ по сравнению с интактными животными; ^б — с острой ишемией; ^в — с ИП		

аденозина снижало в головном мозге крыс содержание лактата на 55%, увеличивало содержание пирувата на 56%, снижало содержание диеновых конъюгатов на 32% и малонового диальдегида на 59% по сравнению с контролем № 4 (ИП+ острая ишемия). Нейропротекторный эффект аденозина на фоне ИП (повышение устойчивости к действию последующей острой ишемии мозга), по-видимому, обусловлен активацией A_1 -рецепторов аденозина. Фармакологический анализ с использованием антагонистов (блокаторов) рецепторов показал, что теofilлин (антагонист аденозиновых рецепторов) снижает нейропротекторный эффект ИП, что свидетельствует о реализации механизмов ИП через эндогенный аденозин и рецепторы аденозина. Глибенкламид, ингибитор K_{atp} плазматических и митохондриальных мембран, также уменьшал позитивные эффекты ИП.

Таким образом, приведенный фармакологический анализ подтверждает участие в механизмах раннего ИП эндогенного аденозина, его рецепторов и K_{atp} . В результате фармакологического прекондиционирования, по-видимому, развивается снижение активности нейронов (в том числе и метаболической), что увеличивает их толерантность к действию последующей ишемии.

Выраженность феномена ишемического прекондиционирования зависит от ряда факторов. P. Abete et al. [40] обнаружили, что у пациентов молодого и среднего возраста, отмечавших наличие стенокардии до развития инфаркта миокарда, наблюдался низкий процент развития кардиогенного шока, застойной сердечной недостаточности и внутригоспитальной смертности, что рассматривалось авторами как проявление ИП. У пациентов 60–65 лет авторы наблюдали угнетение процессов ишемического прекондиционирования в миокарде. Помимо возрастного фактора в проявлении эффектов ИП большое значение имеют половые различия. Так, экспериментальные и клинические исследования подтверждают кардиопротективное значение эстрогенов, в основе которого лежит их влияние на липидный профиль, эндотелиальную функцию, а также активацию NO-синтазы, открывающую АТФ-зависимые калиевые каналы митохондрий, что запускает механизмы ИП.

Важным фактором, влияющим на эффекты ИП, является заболевание сахарным диабетом. Исследования свидетельствуют о низкой резистентности миокарда животных с экспериментальным диабетом к ишемии и реперфузии после эпизодов предварительной кратковременной ишемии [46].

Кардиопротективные возможности миокарда в случае перенесенного инфаркта зависят от множества различных факторов (размера инфаркта, наличия осложнений, сопутствующей патологии), а также от степени декомпенсации и ремоделирования миокарда в целом. По данным C.I. Pantos et al. [81], ишемическое прекондиционирование сохраняется даже в гипертрофированном миокарде и успешно защищает его от последующей ишемической нагрузки.

S.H. Rezkalla и R.A. Kloner [98] приводят доказательные данные о зависимости эффектов ИП от физической активности. Физическая нагрузка в рамках нагрузочного теста у пациентов с ишемической болезнью сердца способствует лучшей переносимости такой же нагрузки через час, что выражается в меньшей депрессии сегмента ST на пике выполнения упражнения. Эти данные еще раз подтверждают исключительную важность регулярной физической активности для сердечно-сосудистых больных. Однако известно, что эффект физических нагрузок на стимулирование ишемического прекондиционирования имеет кратковременный характер.

Клиническое использование возможностей ИП имеет существенные ограничения [27]. Основными из них являются проблема этического характера, не позволяющая создавать у пациентов несколько ишемических эпизодов, и невозможность прогнозирования точного времени наступления ишемии.

Вместе с тем практический интерес представляет поиск новых фармакологических средств, потенцирующих эффекты прекондиционирования. К таким средствам относятся бензимидазолы, среди которых наиболее изучен метапрот [12, 119]. Известное актопротекторное действие метапрота, опосредованное активацией синтеза РНК и белков, позволяет ожидать повышения индивидуальной устойчивости головного мозга к гипоксии с помощью других про-

изводных бензимидазола. В связи с этим мы решали несколько задач:

- оценить особенности церебропротекторного действия производных бензимидазола (2-этилтиобензимидазола, 5-этоксид-2-этилтиобензимидазола, 2-аллилтиобензимидазола) высокоустойчивых и низкоустойчивых крыс после гипоксического прекондиционирования;
- выявить антигипоксические эффекты производных бензимидазола при острой гипоксии у предварительно прекондиционированных высокоустойчивых и низкоустойчивых крыс;
- изучить эффективность комбинированного применения прекондиционирования и производных бензимидазола по метаболическим изменениям в головном мозге различных по устойчивости к гипоксии крыс при действии острой гипоксии.

АНТИГИПОКСИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ПРОИЗВОДНЫХ БЕНЗИМИДАЗОЛА У КРЫС ПРИ ДЕЙСТВИИ ОСТРОЙГИПОКСИИ ИГИПОКСИЧЕСКОГО ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАНИЯ

Продолжительность жизни на высоте 12000 м у высокоустойчивых крыс до возникновения агонального дыхания составляла $10,44 \pm 0,45$ мин, у низкоустойчивых — $4,15 \pm 0,35$ мин. После гипоксического прекондиционирования продолжительность жизни возрастала у высокоустойчивых крыс до $13,06 \pm 0,34$ мин, у низкоустойчивых — до $5,97 \pm 0,27$ мин. Эффективность усиления антигипоксического действия прекондиционирования производными бензимидазола оценивали в условиях острой гипоксии на высоте 12000 м, регистрируя продолжительность жизни крыс. После прекондиционирования в сочетании с 2-этилтиобензимидазолом продолжительность жизни на высоте у высокоустойчивых крыс повышалась на 13% и на 33% у низкоустойчивых крыс по сравнению с не получавшими препарат прекондиционированными животными ($p < 0,05$). У животных, получавших на фоне прекондиционирования 5-этоксид-2-этилтиобензимидазол, продолжительность жизни на высоте возрастала в группе высокоустойчивых на 33%, в группе низкоустойчивых — на 51% ($p < 0,05$). Применение прекондиционирования в сочетании с 2-аллилтиобензимидазолом достоверно увеличивало время жизни на высоте высокоустойчивых крыс на 51%, а низкоустойчивых — на 88%.

■ Таблица 7. Влияние производных бензимидазола на показатели энергетического обмена в головном мозге прекондиционированных к гипоксической гипоксии крыс ($M \pm m, n = 10$)

Показатели	Группы животных	Высокоустойчивые	Низкоустойчивые
Лактат, мкмоль/г	Преко́ндицио́нирование	$4,01 \pm 0,21$	$6,01 \pm 0,19$
	Преко́ндицио́нирование + 2-этилТБИ	$3,51 \pm 0,22^a$	$5,12 \pm 0,14^{ab}$
	Преко́ндицио́нирование + 5-этоксид-2-этилТБИ	$2,95 \pm 0,15^a$	$4,24 \pm 0,17^{ab}$
	Преко́ндицио́нирование + 2-аллилТБИ	$2,76 \pm 0,17^a$	$2,61 \pm 0,12^a$

Для выяснения сохранности эффектов препаратов выжившим животным спустя неделю предъявляли повторную острую гипоксию. У высокоустойчивых крыс, получавших 2-этилтиобензимидазол, продолжительность жизни на высоте сохранялась на том же уровне, что и при первом гипоксическом эпизоде. У низкоустойчивых животных препарат проявлял выраженное пролонгированное действие, достоверно увеличивая их продолжительность жизни на 53% по сравнению с действием первого гипоксического эпизода. Высокоустойчивые животные, прекондиционированные на фоне действия 5-этоксид-2-этилтиобензимидазола, при повторной гипоксии жили на высоте дольше на 14%, а низкоустойчивые — на 61%, чем при действии первого гипоксического эпизода ($p < 0,05$). Препарат 2-аллилтиобензимидазол в сочетании с прекондиционированием проявлял более выраженное действие, увеличивая продолжительность жизни на высоте высокоустойчивых животных на 17% и низкоустойчивых крыс на 73% по сравнению с эффектом первого гипоксического эпизода ($p < 0,05$).

Таким образом, сочетание гипоксического прекондиционирования с производными бензимидазола усиливает антигипоксический эффект прекондиционирования, повышает индивидуальную устойчивость к гипоксии и переводит низкоустойчивых особей в разряд высокоустойчивых. При этом 2-этилтиобензимидазол проявляет пролонгированное действие в группе низкоустойчивых животных, 5-этоксид-2-этилтиобензимидазол и 2-аллилтиобензимидазол — в группах высокоустойчивых и низкоустойчивых крыс.

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ПРОИЗВОДНЫХ БЕНЗИМИДАЗОЛА У ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАННЫХ ВЫСОКОУСТОЙЧИВЫХ И НИЗКОУСТОЙЧИВЫХ КГИПОКСИИ КРЫС

Применение производных бензимидазола при гипоксическом прекондиционировании сопровождалось метаболическими изменениями, направленными на стабилизацию энергетического обмена в головном мозге различных по устойчивости к гипоксии животных (табл. 7).

По сравнению с не получавшими препарат прекондиционированными животными в тканях мозга высокоустойчивых и низкоустойчи-

■ Таблица 7 (окончание)

Показатели	Группы животных	Высокоустойчивые	Низкоустойчивые
Пируват, мкмоль/г	Прекодиционирование	0,20±0,02	0,17±0,02
	Прекодиционирование + 2-этилТБИ	0,25±0,03 ^a	0,22±0,02 ^{ab}
	Прекодиционирование + 5-этокси-2-этилТБИ	0,28±0,02 ^a	0,28±0,02 ^{ab}
	Прекодиционирование + 2-аллилТБИ	0,35±0,02 ^a	0,37±0,02 ^a
	Прекодиционирование	20,05±0,38	35,35±0,18
Лактат/ пируват	Прекодиционирование + 2-этилТБИ	14,04±0,27 ^a	23,27±0,15 ^{ab}
	Прекодиционирование + 5-этокси-2-этилТБИ	10,54±0,17 ^a	15,14±0,19 ^{ab}
	Прекодиционирование + 2-аллилТБИ	7,89±0,18 ^a	8,05±0,21 ^a
Креатин- фосфат, мкмоль/г	Прекодиционирование	2,21±0,19	1,57±0,16
	Прекодиционирование + 2-этилТБИ	2,86±0,21 ^a	2,77±0,14 ^{ab}
	Прекодиционирование + 5-этокси-2-этилТБИ	3,58±0,17 ^a	3,51±0,15 ^{ab}
	Прекодиционирование + 2-аллилТБИ	4,17±0,16 ^a	3,98±0,17 ^a
АТФ, мкмоль/г	Прекодиционирование	2,59±0,11	1,97±0,14
	Прекодиционирование + 2-этилТБИ	3,38±0,12 ^a	2,97±0,16 ^{ab}
	Прекодиционирование + 5-этокси-2-этилТБИ	3,54±0,16 ^a	3,18±0,13 ^{ab}
	Прекодиционирование + 2-аллилТБИ	3,68±0,14 ^a	3,55±0,12 ^a
АДФ, мкмоль/г	Прекодиционирование	0,89±0,03	0,96±0,05
	Прекодиционирование + 2-этилТБИ	0,60±0,03 ^a	0,82±0,04 ^{ab}
	Прекодиционирование + 5-этокси-2-этилТБИ	0,64±0,05 ^a	0,76±0,06 ^{ab}
	Прекодиционирование + 2-аллилТБИ	0,56±0,06 ^a	0,68±0,04 ^a
АМФ, мкмоль/г	Прекодиционирование	0,67±0,02	0,77±0,02
	Прекодиционирование + 2-этилТБИ	0,42±0,01 ^a	0,45±0,01 ^a
	Прекодиционирование + 5-этокси-2-этилТБИ	0,38±0,01 ^a	0,41±0,01 ^a
	Прекодиционирование + 2-аллилТБИ	0,32±0,01 ^a	0,36±0,01 ^a
Энергетический заряд	Прекодиционирование	0,782±0,008	0,685±0,005
	Прекодиционирование + 2-этилТБИ	0,811±0,007 ^a	0,763±0,004 ^{ab}
	Прекодиционирование + 5-этокси-2-этилТБИ	0,817±0,005 ^a	0,78±0,002 ^a
	Прекодиционирование + 2-аллилТБИ	0,821±0,003 ^a	0,81±0,006 ^a

^a – $p < 0,05$ по сравнению с группой прекодиционированных к гипоксии животных; ^b — с интактными ВУ крысами

вых крыс снижалось содержание лактата на фоне действия 2-этилтиобензимидазола на 12 и 15%, 5-этокси-2-этилтиобензимидазола — на 26 и 29%, 2-аллилтиобензимидазола — на 31 и 57% соответственно ($p < 0,05$). При сочетании прекодиционирования с 2-этилтиобензимидазолом содержание пирувата достоверно увеличивалось в мозге высокоустойчивых животных на 25%, низкоустойчивых — на 29% по сравнению с не получавшими препарат прекодиционированными животными.

На фоне применения 5-этокси-2-этилтиобензимидазола содержание пирувата достоверно возрастало в мозге высокоустойчивых крыс на 40% и низкоустойчивых — на 65%. Использование в ходе прекодиционирования 2-аллилтиобензимидазола сопровождалось увеличением содержания пирувата в мозге высокоустойчивых животных на 75%, низкоустойчивых — на 118% ($p < 0,05$).

Применение производных бензимидазола на фоне прекодиционирования крыс к гипоксии предупреждало дефицит макроэргических фосфатов, наблюдаемый у не получавших препарат животных. Содержание креатинфосфата достоверно увеличивалось в мозге высокоустойчивых и низкоустойчивых крыс при использовании 2-этилтиобензимидазола на 29 и 76%, 5-этокси-2-этилтиобензимидазо-

ла — на 62 и 124%, 2-аллилтиобензимидазола — на 89 и 154% соответственно ($p < 0,05$). Все производные бензимидазола корригировали адениннуклеотидный пул в мозге животных обеих групп. Так, на фоне применения в процессе прекодиционирования 2-этилтиобензимидазола содержание АТФ возрастало в мозге высокоустойчивых крыс на 31% и на 51% у низкоустойчивых ($p < 0,05$). Применение 5-этокси-2-этилтиобензимидазола способствовало достоверному увеличению содержания АТФ в мозге высокоустойчивых животных на 37%, низкоустойчивых — на 61%, а 2-аллилтиобензимидазола — на 42 и 80% соответственно. Одновременно с этим в мозге животных обеих групп снижалось содержание АДФ и АМФ.

Применение 5-этокси-2-этилтиобензимидазола и 2-аллилтиобензимидазола восстанавливало величину энергетического заряда в мозге высокоустойчивых животных до уровня интактных животных этой группы. В мозге низкоустойчивых животных величина энергетического заряда адениннуклеотидов интактных крыс достоверно не отличалась от значений в группе интактных высокоустойчивых животных. Известно, что гипоксические тренировки изменяют клеточный антиоксидантный статус, причем эти изменения зависят от тренирующего режима. Наибо-

■ Таблица 8. Влияние производных бензимидазола на процессы перекисного окисления липидов в головном мозге прекондиционированных к гипоксической гипоксии крыс ($M \pm m$, $n = 10$)

Показатели	Группы животных	Высокоустойчивые	Низкоустойчивые
Диеновые конъюгаты, мкмоль/г	Преко́ндицио́нирование — контроль	22,13 ± 0,22	27,14 ± 0,21
	Преко́ндицио́нирование + 2-этилТБИ	19,11 ± 0,17 ^a	23,86 ± 0,19 ^{ab}
	Преко́ндицио́нирование + 5-этокси-2-этилТБИ	18,46 ± 0,19 ^a	20,16 ± 0,22 ^a
	Преко́ндицио́нирование + 2-аллилТБИ	17,44 ± 0,21 ^a	18,52 ± 0,23 ^a
МДА, мкмоль/г	Преко́ндицио́нирование — контроль	9,17 ± 0,23	17,12 ± 0,14
	Преко́ндицио́нирование + 2-этилТБИ	8,02 ± 0,21 ^a	7,47 ± 0,13 ^{ab}
	Преко́ндицио́нирование + 5-этокси-2-этилТБИ	7,11 ± 0,19 ^a	7,12 ± 0,15 ^a
	Преко́ндицио́нирование + 2-аллилТБИ	6,14 ± 0,21 ^a	6,46 ± 0,13 ^a
Восстановленный глутатион, мкмоль/г	Преко́ндицио́нирование — контроль	33,12 ± 0,14 ^a	22,18 ± 0,18 ^{ab}
	Преко́ндицио́нирование + 2-этилТБИ	39,57 ± 0,15 ^a	30,19 ± 0,16 ^a
	Преко́ндицио́нирование + 5-этокси-2-этилТБИ	40,53 ± 0,13 ^a	35,58 ± 0,15 ^a
	Тренировка + 2-аллилТБИ	43,47 ± 0,12 ^a	40,12 ± 0,14 ^a
СОД, А/мг белка	Преко́ндицио́нирование — контроль	2,22 ± 0,04 ^a	1,11 ± 0,06 ^a
	Преко́ндицио́нирование + 2-этилТБИ	3,38 ± 0,02 ^a	2,87 ± 0,04 ^{ab}
	Преко́ндицио́нирование + 5-этокси-2-этилТБИ	3,22 ± 0,05 ^a	3,25 ± 0,05 ^{ab}
	Преко́ндицио́нирование + 2-аллилТБИ	3,76 ± 0,04 ^a	3,29 ± 0,07 ^{ab}
Каталаза, мкмоль H ₂ O ₂ /мин мг белка	Преко́ндицио́нирование — контроль	8,32 ± 0,19 ^a	2,13 ± 0,17 ^a
	Преко́ндицио́нирование + 2-этилТБИ	7,04 ± 0,13 ^a	2,56 ± 0,18 ^{ab}
	Преко́ндицио́нирование + 5-этокси-2-этилТБИ	6,43 ± 0,16 ^a	4,12 ± 0,16 ^a
	Преко́ндицио́нирование + 2-аллилТБИ	5,75 ± 0,15 ^a	5,71 ± 0,14 ^a

^a — $p < 0,05$ по сравнению с преко́ндицио́нированием; ^b — с интактными низкоустойчивыми крысами

лее благоприятные изменения вызывают 4-дневные гипоксические тренировки [36].

Изучение возможности фармакологического потенцирования производными бензимидазола физиологических способов повышения устойчивости к свободнорадикальным процессам гипоксического генеза показало, что исследуемые препараты в сочетании с гипоксической тренировкой препятствовали чрезмерной липопероксидации в головном мозге крыс (табл. 8).

Содержание первичных продуктов перекисного окисления липидов — диеновых конъюгатов в головном мозге высокоустойчивых и низкоустойчивых крыс снижалось на фоне 2-этилтиобензимидазола на 14 и 12%, 5-этокси-2-этилтиобензимидазола — на 17 и 26%, 2-аллилтиобензимидазола — на 21 и 32% соответственно ($p < 0,05$). Содержание вторичных продуктов перекисного окисления липидов — малонового диальдегида уменьшалось в группах высокоустойчивых и низкоустойчивых животных при использовании на фоне гипоксического преко́ндицио́нирования 2-этилтиобензимидазола на 13 и 56%, 5-этокси-2-этилтиобензимидазола — на 22 и 58%, 2-аллилтиобензимидазола — на 33 и 62% соответственно ($p < 0,05$).

Изменения в процессах перекисного окисления липидов наблюдались на фоне активации антиоксидантных систем мозга животных обеих групп. Содержание восстановленного глутатиона достоверно увеличивалось в мозге высокоустойчивых и низкоустойчивых животных на фоне использования при гипоксическом преко́ндицио́ни-

ровании 2-этилтиобензимидазола на 19 и 36%, 5-этокси-2-этилтиобензимидазола — на 22 и 60%, 2-аллилтиобензимидазола — на 31 и 81% соответственно ($p < 0,05$). Активность супероксиддисмутазы увеличивалась в мозге высокоустойчивых и низкоустойчивых крыс на фоне действия 2-этилтиобензимидазола на 52 и 159%, на фоне 5-этокси-2-этилтиобензимидазола — на 45 и 187%, а 2-аллилтиобензимидазола — на 69 и 197% соответственно ($p < 0,05$). Применение производных бензимидазола при гипоксическом преко́ндицио́нировании корригировало активность каталазы, снижая ее значения в мозге высокоустойчивых крыс и увеличивая в мозге низкоустойчивых животных по отношению к эффектам гипоксического преко́ндицио́нирования без фармакологической поддержки. При этом в группе низкоустойчивых животных на фоне действия 2-этилтиобензимидазола активность каталазы восстанавливалась до уровня, характерного для интактных низкоустойчивых животных, а на фоне действия 5-этокси-2-этилтиобензимидазола и особенно 2-аллилтиобензимидазола ее активность достоверно не отличалась от значений в мозге интактных высокоустойчивых животных.

Таким образом, производные бензимидазола при гипоксическом преко́ндицио́нировании усиливают его эффекты, повышает адаптивные метаболические изменения в головном мозге крыс с различной индивидуальной устойчивостью к гипоксии, при этом увеличивается доля высокоустойчивых к гипоксии особей в смешанной популяции животных.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ГИПОКСИЧЕСКОГО ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАНИЯ В СОЧЕТАНИИ С ПРОИЗВОДНЫМИ БЕНЗИМИДАЗОЛА ПРИ ОСТРОЙ ГИПОКСИИ

Для выяснения продолжительности позитивных эффектов производных бензимидазола, применяемых при гипоксическом прекондиционировании, животные подвергались острой гипоксии (8000 м) спустя неделю после прекондиционирования. Установлено, что при острой гипоксии метаболические изменения в головном мозге прекондиционированных на фоне действия производных бензимидазола животных обеих групп были более сглаженными, чем при действии острой гипоксии в группе не получавших препараты непрекондиционированных крыс (рис. 2).

Значения показателей энергетического обмена в мозге низкоустойчивых животных на фоне действия 2-аллилтиобензимидазола достоверно не отличались от показателей в мозге высокоустойчивых интактных крыс. Применяемые при гипоксическом прекондиционировании производные бензимидазола проявляли в головном мозге различных по устойчивости к гипоксии крыс сходные антиоксидантные эффекты, наиболее выраженные в группе низкоустойчивых к гипоксии крыс.

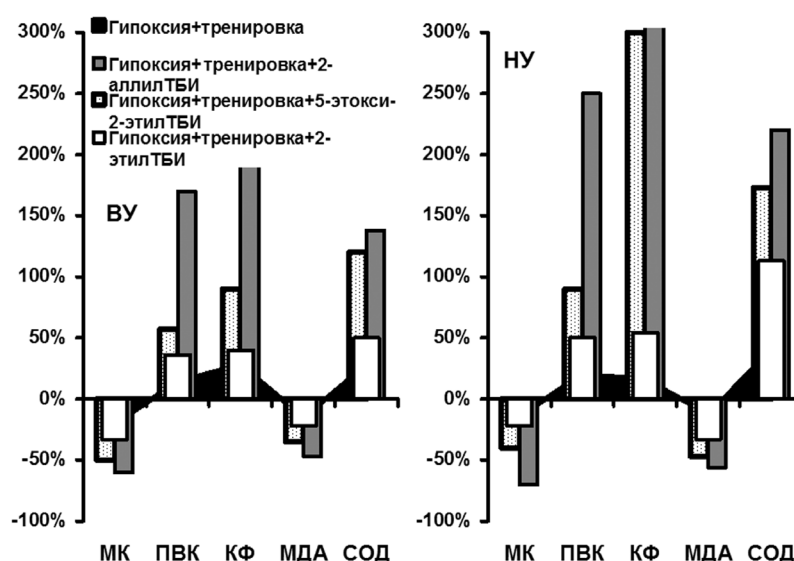
На фоне действия препаратов уровень продуктов перекисного окисления липидов, восстановленного глутатиона и активность супероксиддисмутазы в мозге низкоустойчивых крыс достоверно не отличались от значений в группе высокоустойчивых интактных животных. Наибольшую антиоксидантную активность проявлял 2-аллилтиобензимидазол. Гипоксическое прекондиционирование в сочетании с производными бензимидазола при действии

острой гипоксии сопровождается менее выраженным лактатным ацидозом, энергодифицитом, активацией перекисного окисления липидов и снижением антиоксидантных систем в головном мозге высокоустойчивых и низкоустойчивых к гипоксии животных, чем прекондиционирование без бензимидазолов.

Проведенное исследование демонстрирует определенные преимущества 2-аллилтиобензимидазола и расширяет область возможного применения производных бензимидазола для повышения индивидуальной устойчивости к гипоксии.

Таким образом, можно сделать следующие выводы.

1. Производные бензимидазола (2-этилтиобензимидазол, 5-этокси-2-этилтиобензимидазол, 2-аллилтиобензимидазол) усиливают антигипоксические эффекты гипоксического прекондиционирования, увеличивая продолжительность жизни прекондиционированных животных при острой гипоксии и адаптивные метаболические изменения в головном мозге высокоустойчивых и низкоустойчивых к гипоксии животных.
2. Позитивные эффекты производных бензимидазола проявляются более выражено у низкоустойчивых к гипоксии особей, что способствует увеличению доли высокоустойчивых особей в общей популяции животных.
3. По возрастанию эффективности действия препараты можно расположить в ряду: 2-этилтиобензимидазол, 5-этокси-2-этилтиобензимидазол, 2-аллилтиобензимидазол.
4. Производные бензимидазола следует рассматривать в качестве эффективных средств для повышения индивидуальной устойчивости организма к метаболическим повреждениям головного мозга гипоксического генеза.



■ Рисунок 2. Влияние гипоксического прекондиционирования в сочетании с производными бензимидазола на метаболические изменения в головном мозге высокоустойчивых и низкоустойчивых к гипоксии крыс при острой гипоксии (8000 м, 30 мин) по отношению к действию острой гипоксии на непрекондиционированных животных (различия достоверны, $p < 0,05$). Обозначения: 0% — действие острой гипоксии, МК — лактат, ПВК — пируват, КФ — креатинфосфат, МДА — малоновый диальдегид, СОД — супероксиддисмутаза

Новой перспективной стратегией защиты органов от ишемически реперфузионного повреждения является **посткондиционирование**. Выделяют два пути клинического использования посткондиционирования в кардиологической практике [39]. Первый предполагает механическое прерывание раннего реперфузионного периода несколькими эпизодами ишемии и может использоваться в кардиохирургии или при проведении баллонной ангиопластики. Второй путь в перспективе предполагает применение фармакологических средств, ослабляющих выраженность реперфузионного повреждения так же эффективно, как и посткондиционирование. Механизмы посткондиционирования мало изучены и требуют обстоятельного исследования различных специалистов.

НЕЙРОПРОТЕКТОРНЫЕ ЭФФЕКТЫ ПЕПТИДОВ НА ФОНЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАНИЯ

Перспективное направление терапии последствий транзиторных ишемических атак головного мозга связано с применением нейроспецифических пептидов, которые обладают высокой биодоступностью и проявляют широкий спектр фармакологических эффектов [8, 10].

В клиническую практику последних пяти лет введен новый пептидный препарат кортексин, разработанный учеными Военно-медицинской академии. Кортексин содержит комплекс низкомолекулярных сбалансированных нейропептидов (левоповорачивающихся глутаминовой, аспарагиновой, глицина и других аминокислот), витаминов (токоферола, тиамина, рибофлавина, ретинола) и микроэлементов (цинка, марганца, селена, меди, магния и др.). Молекулярный вес нейропептидов кортексина не превышает 10 000 дальтон, что не препятствует их проникновению через гематоэнцефалический барьер. В то же время короткие пептиды (от 2 до 10 аминокислотных остатков) обладают более высокой биологической активностью по сравнению с их высокомолекулярными предшественниками.

Мы исследовали эффективность кортексина, кортагена и ноопепта для коррекции процессов перекисного окисления липидов и активности антиоксидантных систем у животных после окклюзии общих сонных артерий, моделируемой на фоне предварительного ишемического прекондиционирования.

Ишемическое прекондиционирование создавали трехкратной окклюзией общих сонных артерий (по 5 мин) сосудистыми зажимами с интервалом реперфузии 15 мин. В 1-й серии хроническую ишемию мозга моделировали перевязкой сонных артерий через 1 ч после прекондиционирования и квалифицировали это как раннее прекондиционирование, во 2-й серии перевязку сонных артерий осуществляли через 24 ч (позднее прекондиционирование). Растворенные в физиологическом растворе субстанции кортексина 1 мг/кг, кортагена 0,25 мг/кг (ЗАО «Герофарм», Санкт-Петербург) и ноопепта 0,5 мг/кг (ЗАО «Мастерфарм», Москва) вводили крысам внутривенно сразу после окклюзии сонных артерий и далее один раз в сутки в течение 7 дней.

Введение пептидных препаратов увеличивало выживаемость животных, но наиболее значимый эффект в 1-й серии наблюдали на фоне кортагена, а во 2-й серии — кортексина и ноопепта (табл. 9).

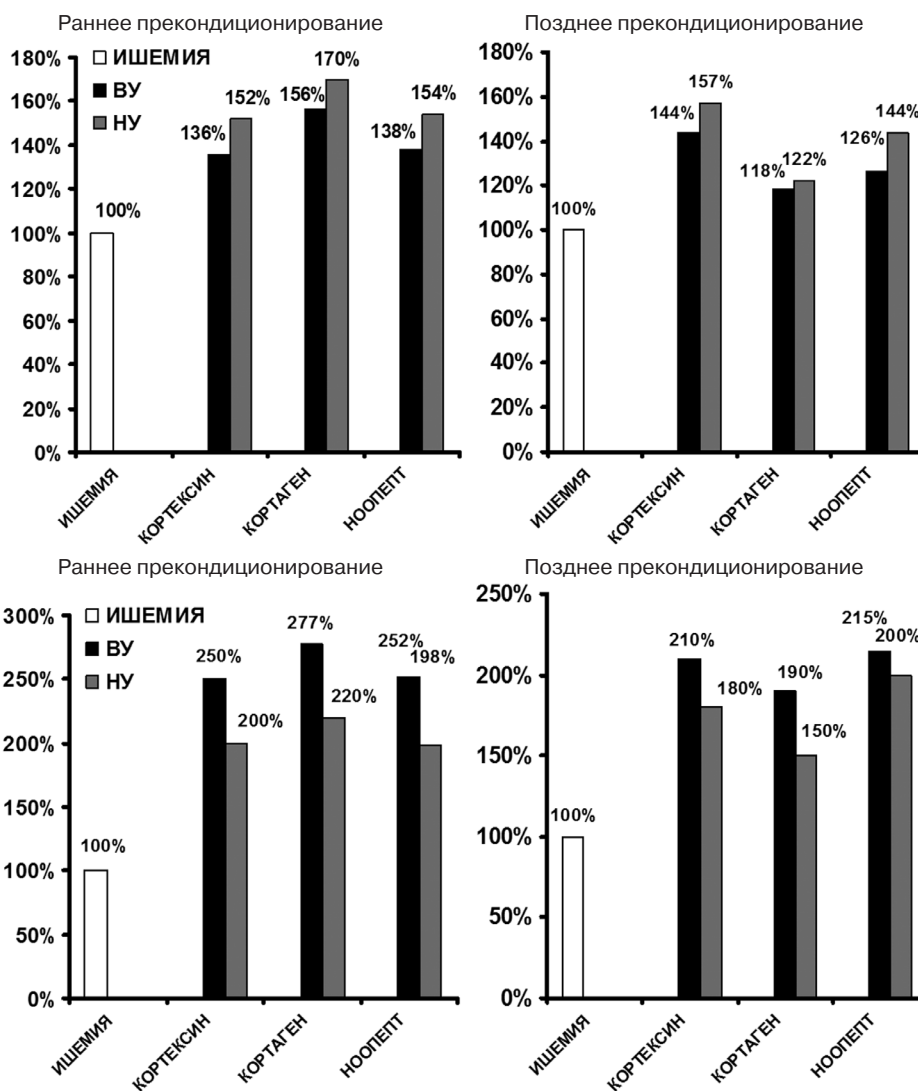
У животных, получавших пептидные препараты, в постишемическом периоде отсутствовали параличи конечностей, увеличивалась скорость движений, уменьшалась слабость конечностей и количество маневренных движений. В 1-й серии невысокий процент парезов наблюдали лишь при использовании кортексина и кортагена. Во 2-й серии выраженность неврологических нарушений была более выраженной, но применение пептидов, особенно кортексина и ноопепта, уменьшало их проявления. На фоне пептидных препаратов снижалось количество животных, не подтянувшихся на горизонтальной перекладине, что свидетельствует о возрастании у них мышечного тонуса. У животных увеличивалась локомоторная активность, возрастала ориентировочно-исследовательская активность, восстанавливалась эмоциональная компонента поведения (рис. 3, 4). Снижался уровень тревожности, что свидетельствует о наличии у данных пептидных препаратов анксиолитических свойств (рис. 5). Пептиды проявляли антидепрессивное действие, увеличивая время активного плавания в тесте Порсолта на фоне уменьшения пассивного плавания и времени неподвижности животных. Введение пептидных препаратов облегчало выработку условной реакции пассивного избегания по сравнению с нелечеными животными, повышало утраченную вследствие ишемии мозга обучаемость и сохраняло памятный след.

При хронической ишемии головного мозга введение кортексина, кортагена и ноопепта на фоне ише-

■ Таблица 9. Влияние пептидных препаратов на выживаемость животных (%) после ишемии головного мозга ($M \pm m$, $n=10$)

Группы животных	Раннее прекондиционирование		Позднее прекондиционирование	
	Высокоустойчивые	Низкоустойчивые	Высокоустойчивые	Низкоустойчивые
Ишемия	52 ± 2	36 ± 1	47 ± 3	32 ± 2
Ишемия + кортексин	60 ± 4	54 ± 2	74 ± 3*	68 ± 1*
Ишемия + кортаген	80 ± 2*	69 ± 3*	58 ± 2	52 ± 1*
Ишемия + ноопепт	68 ± 3*	61 ± 2*	78 ± 4*	72 ± 3*

* — достоверность различий по сравнению с ишемией ($p < 0,05$)



■ Рисунок 3. Влияние пептидных препаратов на локомоторную (а) и поисковую (б) активность животных после ишемии головного мозга

мического прекондиционирования предупреждает дезинтеграцию отдельных компонентов целостной поведенческой реакции и способствует восстановлению структуры индивидуального поведения высоко- и низкоустойчивых к гипоксии особей.

В то же время при раннем прекондиционировании наибольшую эффективность проявляет кортаген, а при позднем — кортексин и ноопепт, эффекты которых в целом были сопоставимы.

Применение в постиншемическом периоде пептидных препаратов снижало уровень малонового диальдегида и увеличивало активность супероксиддисмутазы. При этом наибольшую антиоксидантную активность проявлял кортаген.

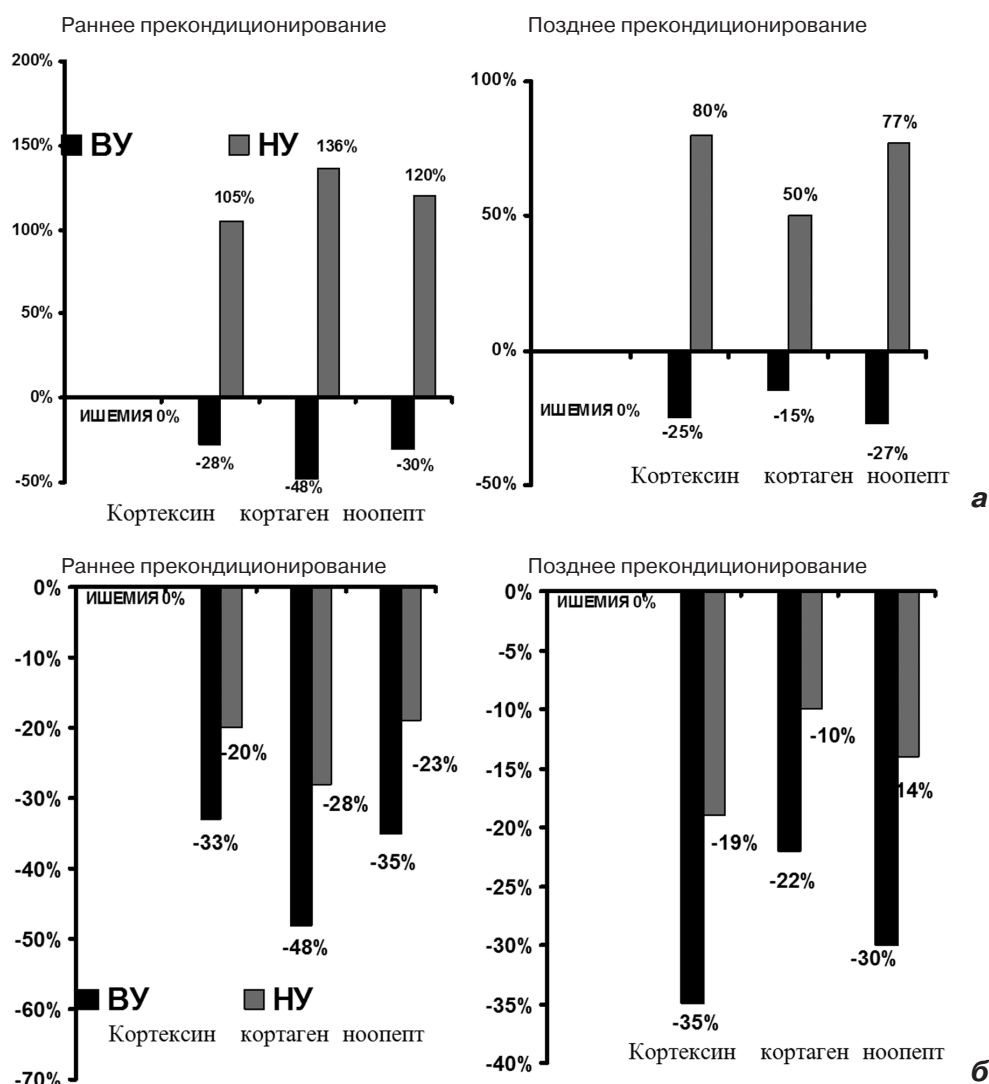
Полагают, что защитные эффекты «позднего прекондиционирования» могут быть опосредованы увеличенным образованием свободных радикалов кислорода и NO во время длительного ишемического стресса. Ранее нами было показано, что в условиях ишемии головного мозга кортаген проявляет большую антиоксидантную активность, чем кортексин и ноопепт [11]. Очевидно, это свойство кортагена

может уменьшать эффект «позднего прекондиционирования».

Таким образом, действие кортексина, кортагена и ноопепта определяет их использование для повышения эффективности нейропротективной терапии хронического ишемического повреждения головного мозга, протекающего на фоне транзиторных ишемических атак. При этом при развитии ишемии в ранние сроки после кратковременных ишемических эпизодов эффективен кортаген, в более поздние сроки — кортексин и ноопепт.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ИП является быстро развивающейся областью молекулярной фармакологии. Основные механизмы защиты клеток и тканей с помощью этого феномена связаны с регуляцией скорости метаболических реакций в ишемизированных тканях и запускаются воздействием специфических триггеров на клеточные рецепторы или медиаторы ИП, которые активизи-

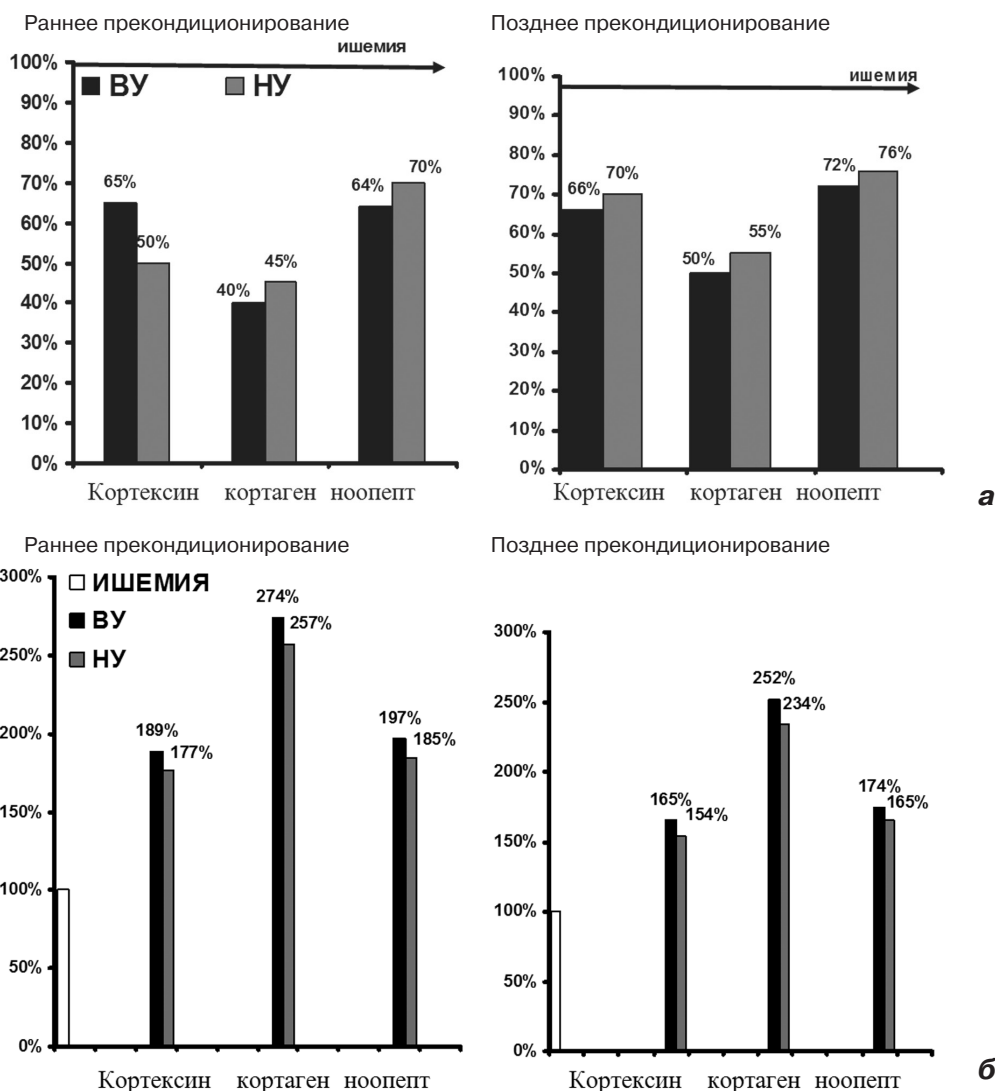


■ Рисунок 4. Влияние пептидных препаратов на эмоциональную активность (а), уровень тревожности (б) животных после ишемии головного мозга

руют проведение внутриклеточного сигнала. Это открывает возможности для разработки фармакологических подходов, имитирующих защитные эффекты прекодиционирования, для их последующего применения в клинической практике. Перспективными в этом отношении соединениями могут рассматриваться прежде всего агонисты рецепторов аденозина и активаторы АТФ-зависимых калиевых каналов.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Боткин С.П. Курс клиники внутренних болезней. — СПб.: Тип. Имп. академии наук. — 1867–1875. — Вып. 2. — 177 с. [Botkin SP. Course of internal diseases. Saint-Petersburg: Imper. Acad. Sci. Publ., 1867-1875. Issue 2. 177 p. (In Russ).]
2. Воронина Т.А., Середенин С.Б. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Под ред. А.У. Хабриева. — М., 2000. — С. 126–130. [Voronina TA, Seredenin SB. Handbook on experimental (preclinical) study of new pharmacological drugs. Ed. by A.U. Khabriev. Moscow; 2000. P.126-130. (In Russ).]
3. Галагудза М.М. Роль активных форм кислорода в механизмах локального и дистантного ишемического прекодиционирования миокарда // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. — 2005. — Т. 4. — С. 72–78. [Galagudza MM. Role of active forms of oxygen in mechanisms of local and ischemic preconditioning. *Regionalnoe krovoobraschenie i mikrotsirkulatsiya*. 2005;4:72-78. (In Russ).]
4. Горбачева Ф.Е., Махмудов М.И., Крутик З.И., и др. О некоторых особенностях транзиторных ишемических атак в вертебрально-базиллярном бассейне // Геронтология. — 2005. — № 7. — С. 37. [Garbachova FE, Makhmudov MI, Krutik ZI, et al. On some peculiarities of transient attacks in vertebral-basal pool. *Gerontologia*. 2005;7:37. (In Russ).]
5. Даниленко Л.М., Покровский М.В., Королев А.Е., Кочкаров В.И. Митохондриальные АТФ-зависимые калиевые каналы как точка приложения действия при дистантном прекодиционировании // Научн. ведомости Белгородского гос. ун-та. Серия «Медицина».



■ Рисунок 5. Влияние пептидных препаратов на содержание малонового диальдегида (а) и активность супероксиддисмутазы (б) в тканях головного мозга крыс после ишемии

- Фармация». — 2010. — Вып. 12/2. — № 22 (93). — С. 15–18. [Danilenko LM, Pokrovsky MV, Korolev AE, Kochkarov VI. Mitochondrial ATP-dependent potassium channels as a point of action in distant preconditioning. *Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Meditsina. Pharmatsiya*. 2010;12/2 (22):15-18. (In Russ).]
- Жернакова Н.И., Алехин С.А., Иванова Л.В., и др. Влияние глибенкламида на уровень стабильных метаболитов азота при ишемическом прекодиционировании тонкого кишечника // Инновации в современной фармакологии. Мат. IV съезда фармакологов России. — М.: Фолиум, 2012. — С. 64–65. [Zhernakova NI, Alechin SA, Ivanova LV, et al. Effect of glibenclamide on the level of stable metabolites of nitrogen in ischemic preconditioning of the jejunum. *Innovatsii v sovremennoi farmakologii. Materialy IV s'ezda farmakologov Rossii*. Moscow: Folium; 2012:64-65. (In Russ).]
 - Журавский С.Г. Идея предвоздействия в общепатологических и лечебных представлениях С.П. Боткина (к вопросу об истории феномена прекодиционирования) // Бюл. федер. центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова. — 2012. — № 10. — С. 94–100. [Zhuravsky SG. Idea of preexposure in general pathological and curative looks of S.P. Botkin (to the history of the phenomenon of preconditioning). *Byulleten federal'nogo tsentra serdtsa, krovi i endokrinologii imeni V.A. Almazova*. 2012;10:94-100. (In Russ).]
 - Зарубина И.В. Фармакологическая коррекция пептидами функционально-метаболических нарушений головного мозга в постшемическом периоде у крыс // Пептидная нейропротекция / Под ред. А.А. Каменского, М.М. Дьяконова. — М.; СПб.: Наука, 2009. — С. 128–187. [Zarubina IV. Pharmacological correction of functional and metabolic disorders of the brain by peptides in postischemic period in rats. *Peptidnaya neuroproteksiya*. Ed. by A.A. Kamensky, M.M. Diakonov. Moscow; Saint Petersburg: Nauka; 2009:128-187. (In Russ).]
 - Зарубина И.В., Нурманбетова Ф.Н., Шабанов П.Д. Потенцирование бемитилом антиоксидантных эффектов импульсной гипоксической тренировки // Бюл. эксперим. биол. и мед. — 2005. — Т. 140. — № 8. — С. 156–160. [Zarubina IV, Nurmanbetova FN, Shabanov PD. Potentiation of antioxidant effects of impulse

- hypoxic training by bemithyl. *Bulleten eksperimentalnoi biologii i meditsiny*. 2005;140 (8):156–160. (In Russ).]
10. Зарубина И.В., Павлова Т.В. Адаптивные эффекты трекрезана при импульсной гипоксической тренировке // Психофармакол. и биол. наркологию. — 2007. — Т. 7. — Вып. 1. — С. 1431–1435. [Zarubina IV, Pavlova TV. Adaptive effects of trekresan in impulse hypoxic training. *Psychofarmakologiya i biologicheskaya narkologiya*. 2007;7(1):1431–1435. (In Russ).]
 11. Зарубина И.В., Павлова Т.В. Нейропептиды как корректоры функционально-метаболических нарушений ишемии головного мозга // Обз. по клин. фармакол. и лек. терапии. — 2007. — Т. 5. — № 2. — С. 20–33. [Zarubina IV, Pavlova TV. Neuropeptides as correctors of functional and metabolic disorders in ischemia of the brain. *Obzory po klinicheskoi farmakologii i lekarstvennoi terapii*. 2007;5 (2):20–33. (In Russ).]
 12. Зарубина И.В., Шабанов П.Д. Молекулярная фармакология антигипоксантов. — СПб.: Н-Л, 2004. — 368 с. [Zarubina IV, Shabanov PD. Molecular pharmacology of antihypoxants. Saint Petersburg: N-L Publ.; 2004. 368 p. (In Russ).]
 13. Зухурова М.А., Старков А.В., Старовойт А.В., и др. Гипоксическое и фармакологическое прекондиционирование как механизмы защиты при фокальной ишемии головного мозга крысы // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. — 2010. — Т. 9. — № 3(35). — С. 84–89. [Zukhurova MA, Starkov AV, Starovoit AV, et al. Hypoxic and pharmacologic preconditioning as mechanisms of defense in focal ischemia of the rat brain. *Regionalnoe krovoobraschenie i mikrotsirkulatsiya*. 2010;9 (3):84–89. (In Russ).]
 14. Иващенко В.В., Кирпатовский В.И. Особенности адаптогенного действия гипохлорида натрия при острой гипоксии, физической нагрузке и тиопенталовом наркозе в эксперименте // Эксперим. и клин. урология. — 2012. — № 2. — С. 24–27. [Ivashchenko VV, Kirpatovsky VI. Peculiarities of adaptogenic action of sodium hypochloride in acute hypoxia, physical loading and thiopental anaesthesia in the experiment. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya urologiya*. 2012;2:24–27. (In Russ).]
 15. Князькова Л.Г., Постнов В.Г., Ломиворотов В.В., и др. Феномен прекондиционирования в кардиохирургии // Патология кровообращения и кардиохирургия. — 2010. — № 3. — С. 11–13. [Knyaz'kova LG, Postnov VG, Lomivorotov VV, et al. Phenomenon of preconditioning in cardiosurgery. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya*. 2010;3:11–13. (In Russ).]
 16. Колесник И.М., Покровский М.В., Гудырев О.С. Дистантное и фармакологическое прекондиционирование — новые возможности стимуляции неоваскулогенеза // Кубанский научн. мед. вестник. 2010. — № 6. — С. 56–58. [Kolesnik IM, Pokrovsky MV, Gudyrev OS. Distant and pharmacologic preconditioning — new possibilities for neovasculogenesis stimulation. *Kubanskii nauchnyi meditsinskii vestnik*. 2010;6:56–58. (In Russ).]
 17. Кравков Н.П. Основы фармакологии. — Л., 1928. — Т. 1, 2. [Kravkov NP. The basis of pharmacology. Leningrad; 1928. Vol. 1, 2. (In Russ).]
 18. Кулинский В.И., Гаврилина Т.В., Минакина Л.Н., Ковтун В.Ю. Биохимико-фармакологические механизмы различных видов гипоксического прекондиционирования ишемии головного мозга мышей // Биомед. химия. — 2006. — Т. 52. — Вып. 3. — С. 309–316. [Kulinsky VI, Gavrilina TV, Minakina LN, Kovtun VY. Biochemical and pharmacological mechanisms of different type of hypoxic preconditioning of ischemia of the mouse brain. *Biomeditsinskaya khimiya*. 2006;52(3):309–316. (In Russ).]
 19. Мастыкин А.С., Дривотинов Б.В., Апанель Е.Н. Гетерогенность нозологического понятия транзиторной ишемической атаки // Белорус. мед. журнал. — 2004. — № 4. — С. 18–21. [Mastykin AS, Drivotinov BV, Apanel EN. Heterogeneity of nosological term of transient ischemic attack. *Belorusskii meditsinskii zhurnal*. 2004;4:18–21. (In Russ).]
 20. Мастыкин А.С., Дривотинов Б.В., Апанель Е.Н. Прерывистая ишемия мозга: случайный эпизод, запрограммированный риск или «предлечение» // Вестні НАН Беларусі (сер. «Мед. навук»). — 2006. — № 3. — С. 22–27. [Mastykin AS, Drivotinov BV, Apanel EN. Discrete ischemia of the brain: a case episode, programmed risk or “pretreatment”. *Vestsni NAN Belorussii. Seria: Meditsinskie navuki*. 2006;3:22–27. (In Russ).]
 21. Мастыкин А.С., Дривотинов Б.В., Апанель Е.Н. Транзиторные ишемические атаки в свете современных нейропатфизиологических представлений // Нейрогуморальные механизмы регуляции функций в норме и патологии. — Минск, 2007. — С. 295–301. [Mastykin AS, Drivotinov BV, Apanel EN. Transient ischemic attacks in light of modern neuropathophysiological looks. *Neirogumoralnye mekhanizmy regulatsii funktsii v norme i patologii*. Minsk; 2007:295–301. (In Russ).]
 22. Махмудов М.И., Квасов В.Т. Клинический исход инсультов в вертебрально-базиллярном бассейне // Геронтология. — 2006. — Т. 11. — № 8. — С. 13–15. [Makhmudov MI, Kvasov VT. Clinical result of insults in vertebral-basilar pool. *Gerontologiya*. 11(8):13–15 (In Russ).]
 23. Миронова Г.Д. Митохондриальный АТФ-зависимый калиевый канал. II: Роль канала в защите сердца от ишемии // Вестник Рос. АМН. — 2007. — № 2. — С. 44–50. [Mironova GD. Mitochondrial ATP-dependent potassium channel. II: Role of channel in defense of the heart from ischemia. *Vestnik Rossiiskoi Akademii meditsinskikh nauk*. 2007;2:44–50. (In Russ).]
 24. Михеев В.В., Шабанов П.Д. Фармакологическая асимметрия мозга. — СПб.: Элби-СПб, 2007. — 384 с. [Mikheev VV, Shabanov PD. Pharmacological asymmetry of the brain. Saint Petersburg: Elbi-SPb; 2007. 384 p. (In Russ).]
 25. Петрищев Н.Н., Власов Т.Д. Функциональное состояние эндотелия при ишемии-реперфузии (обзор литературы) // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. — 2000. — Т. 86. — № 2. — С. 148–163. [Petrishchev NN, Vlasov TD. Functional state of endothelium in ischemia-reperfusion (review). *Rossiiskii fiziologicheskii zhurnal imeni I.M. Sechenova*. 2000;86 (2):148–163. (In Russ).]
 26. Петрищев Н.Н., Цырлин В.А., Власов Т.Д., и др. Комплексная оценка кардиопротективного действия феномена ишемической адаптации: влияние глубины

- ишемии на реализацию антиаритмического эффекта // Мед. академ. журнал. — 2001. — Т. 1. — № 2. — С. 14–21. [Petrishchev NN, Tsyrlin VA, Vlasov TD, et al. Complex assessment of cardioprotective action of the phenomenon of ischemic adaptation: influence of deepness of ischemia on antiarrhythmical effect. *Meditsinskii akademicheskii zhurnal*. 2001;1(2):14-21. (In Russ).]
27. Петрищев Н.Н., Шляхто Е.В., Власов Т.Д., и др. Ишемическая адаптация миокарда: патофизиологические механизмы и возможные перспективы практического применения (обзор литературы) // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. — 2003. — № 5. — С. 688–705. [Petrishchev NN, Shlykhto EV, Vlasov TD, et al. Ischemic adaptation of the myocardium: pathophysiological mechanisms and possible perspectives of practical use (review). *Rossiiskii fiziologicheskii zhurnal imeni I.M. Sechenova*. 2003;89 (5):688-705. (In Russ).]
 28. Писаренко О.И. Ингибиторы Na⁺/H⁺-обмена — новый класс кардиопротекторов // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. — 2004. — Т. 90. — С. 1103–1112. [Pisarenko OI. Inhibitors of Na⁺/H⁺-exchanger — a new class of cardioprotectors. *Rossiiskii fiziologicheskii zhurnal imeni I.M. Sechenova*. 2004;90(11):1103-1112. (In Russ)]
 29. Писаренко О.И. Ишемическое preconditionирование. Биохимические механизмы и возможность использования в клинике // Фундаментальные исследования и прогресс в кардиологии. — М., 2002. — С. 106–113. [Pisarenko OI. Ischemic preconditioning. Biochemical mechanisms and possibility of clinical use. *Fundamentalnye issledovaniya i progress v kardiologii*. Moscow; 2002:106-113. (In Russ).]
 30. Писаренко О.И. Ишемическое preconditionирование: от теории к практике // Кардиология. — 2003. — Т. 43. — № 12. — С. 73–78. [Pisarenko OI. Ischemic preconditioning: from theory to practice. *Kardiologiya*. 2003;43 (12):73-78. (In Russ).]
 31. Писаренко О.И., Серебрякова Л.И., Цкитишвили О.В., и др. Влияние ингибирования Na⁺/H⁺-обмена на метаболизм зоны риска и размеры инфаркта миокарда у собак // Кардиология. — 2005. — Т. 45. — № 9. — С. 62–72. [Pisarenko OI, Serebryakova LI, Tskitishvili OV, et al. Effect of inhibition of Na⁺/H⁺-exchanger on metabolism of risk zone and myocardial infarction sizes in dogs. *Kardiologiya*. 2005;45(9):62-72. (In Russ).]
 32. Полторац В.В., Горбенко Н.И., Горшунская М.Ю. Блокада КАТФ-каналов препаратами сульфонилмочевины и кардиоваскулярная безопасность у больных сахарным диабетом II типа // Укр. мед. журнал. — 2002. — № 6. — С. 65–68. [Poltorak VV, Gorbenko NI, Gorshunskaya MY. Blockade of potassium ATP channels by sulphonylurea derivatives and cardiovascular security in patients with diabetes of the second type. *Ukrainskii meditsinskii zhurnal*. 2002;6:65-68 (In Russ).]
 33. Путилина Ф.Е., Галкина О.В., Ещенко Н.Д., Диде Г.П. Практикум по свободнорадикальному окислению. — СПб.: Из-во СПбГУ, 2006. — 120 с. [Putilina FE, Galkina OV, Eshchenko ND, Dizhe GP. Practical guide on free radicals oxidation. Saint Petersburg: State Univ. Press; 2006. 120 p. (In Russ).]
 34. Рыбникова Е.А., Самойлов М.О. Нейропротективные эффекты гипоксического preconditionирования // Патогенез. — 2011. — № 3. — С. 56–57. [Rybnikova EA, Samoilo MO. Neuroprotective effects of hypoxic preconditioning. *Patogenez*. 2011;3:56-57. (In Russ).]
 35. Самойленкова Н.С., Гаврилова С.А., Дубина А.И., и др. Роль АТФ-зависимых калиевых каналов в процессе гипоксического и ишемического preconditionирования у крыс с фокальной ишемией мозга // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. — 2007. — Т. 6. — № 4 (24). — С. 68–77. [Samoilenkova NS, Gavrilova SA, Dubina AI, et al. Role of ATP-dependent potassium channels in process of hypoxic and ischemic preconditioning in rats with focal ischemia of the brain. *Regionalnoe krovoobraschenie i mikrotsirkulatsiya*. 2007;6(4):68-77. (In Russ).]
 36. Сергеева Т.Ф., Демина Е.И., Ерлыкина Е.И. Состояние про- и антиоксидантных систем в ткани мозга и крови при краткосрочном гипоксическом preconditionировании // Омский научн. вестник. — 2011. — № 1. — С. 95–97. [Sergeeva TF, Demina EI, Erlykina EI. State of pro- and antioxidant systems of the brain tissue and blood in short-term hypoxic preconditioning. *Omskii nauchnyi vestnik*. 2011;1:95-97. (In Russ).]
 37. Сонин Д.Л. Пуриnergические и NO-зависимые механизмы кардио- и вазопротекции: Автореф. дис... д-ра мед. наук. — СПб., 2009. — 20 с. [Sonin DL. *Purinergic and NO-dependent mechanisms of cardio- and vasoprotection*. [dissertation] Saint Petersburg; 2009. 20 p. (In Russ).]
 38. Цейтлин А.М., Лубнин А.Ю., Зельман В.Л., Элиава Ш.Ш. Ишемическое preconditionирование мозга // Патология кровообращения и кардиохирургия. — 2010. — № 3. — С. 14–22. [Tseitlin AM, Lubnin AY, Zelman VL, Eliava SS. Ischemic preconditioning of the brain. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya*. 2010;3:14-22. (In Russ).]
 39. Шляхто Е.В., Сыренский А.В., Нифонтов Е.М., Галагудза М.М. Кардиопротективные эффекты ишемического preconditionирования миокарда // Кардиология. — 2005. — Т. 4. — № 7. — С. 44–48. [Shlyakhto EV, Syrensky AV, Nifontov EM, Galagudza MM. Cardioprotective effects of ischemic preconditioning of the myocardium. *Kardiologiya*. 2005;4(7):44-48. (In Russ).]
 40. Abete P, Ferrara N, Cacciatore F, et al. Angina-induced protection against myocardial infarction in adult and elderly patients: a loss of preconditioning mechanism in the aging heart? *J Amer Coll Cardiol*. 1997;30:947-954. doi: 10.1016/S0735-1097(97)00256-8.
 41. Alkhulaifi AM, Yellon DM, Pugsley WB. Preconditioning the human heart during aortocoronary bypass surgery. *Eur J Cardiol Thorac Surg*. 1994;8:270-276. doi: org/10.1016/1010-7940(94)90159-7.
 42. Ashcroft FM. ATP-sensitive potassium channelopathies: focus on insulin secretion. 2005;115(8):2047-2058.
 43. Barone FC, Weite RF, Spera PA, et al. Ischemic preconditioning and brain tolerance: temporal histological and functional requirement, and interleukin-1 receptor antagonist and early gene expression. *Stroke*. 1998;29(9):1937-1950.

44. Buerke M, Rupprecht H-J, vom Dahl J, et al. Sodium-hydrogen exchange inhibition: novel strategy to prevent myocardial injury following ischemia and reperfusion. *Amer J Cardiol.* 1999;83. Suppl. 19: G22. doi: 10.1016/S0002-9149(99)00316-1.
45. Cohen MV, Yang XM, Downey JM. Conscious rabbits become tolerant to multiple episodes of ischemic preconditioning. *Circulat Res.* 1994;74:998-1004. doi: 10.1161/01.RES.74.5.998.
46. Cokkinos DV, Pantos C. Myocardial protection in man — from research concept to clinical practice. *Heart Fail Rev.* 2007;12:345-362. doi: 10.1007/s10741-007-9030-5.
47. Dana A, Yellon DM. ATP dependent K⁺ channel: a novel therapeutic target in unstable angina. *Eur Heart J.* 1999;20:2-5.
48. Das DK, Engelman RM, Maulik N. Oxygen free radical signaling in ischemic preconditioning. *Ann NY Acad Sci.* 1999;874:49-65. doi: 10.1111/j.1749-6632.1999.tb09224.x.
49. Doenst T, Taegtmeyer H. Ischemic preconditioning — from bench to bedside. *Ischemia-Reperfusion Injury in Cardiac Surgery.* Ed. by F. Beyersdorf. *Landes Biosci.* 2001:106-124.
50. Erhardt LRW. GUARD During Ischemia Against Necrosis (GUARDIAN) trial in acute coronary syndromes. *Ame J Cardiol.* 1999;83. Suppl:23G-25G. doi: 10.1016/S0002-9149(99)00216-7.
51. Fralix TA., Murphy E., London RE. Protective effects of preconditioning in the perfused rat heart: changes in metabolism and intracellular ion homeostasis. *Amer J Physiol.* 1993;264:C986-C994.
52. Garlid KD, Paucek P, Yarov-Yarovoy V, et al. Cardioprotective effect of diazoxide and its interaction with mitochondrial ATP-sensitive K channels. *Circ. Res.* 1997;81:1072-1082. doi: 10.1161/01.RES.81.6.1072.
53. Garlid KD, Paucek P, Yarov-Yarovoy V, et al. The mitochondrial KATP channel as a receptor for potassium channel openers. *J Biol Chem.* 1996;271:8796-8799. doi: 10.1074/jbc.271.15.8796.
54. Gho BC, et al. Myocardial protection by brief ischemia in noncardiac tissue. *Circulation.* 1996;94(9):2193-2200. doi: 10.1161/01.CIR.94.9.2193.
55. Gross GJ, Fryer RM. Mitochondrial KATP channels: triggers or distal effectors of ischemic or pharmacologic preconditioning? *Circ Res.* 2000;87:43-433. doi: 10.1161/01.RES.87.6.431.
56. Gross GJ, Fryer RM. Sarcolemmal versus mitochondrial ATP-sensitive K⁺ channels and myocardial preconditioning. *Circ Res.* 1999;84:973-979. doi: 10.1161/01.RES.84.9.973.
57. Grover GJ, D'Alonzo AJ, Dzwonczyk S, et al. Preconditioning is not abolished by the delayed rectifier K⁺ blocker dofetilide. *Amer J Physiol.* 1996;271:H1207-H1214.
58. Grover GJ, Sleph PG. Protective effect of KATP openers in ischemic rat heart treated with a potassium cardioplegic solution. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1995;26:698-706. doi: 10.1097/00005344-199511000-00005.
59. Grover GJ, Sleph PG, Dzwonczyk S. Role of myocardial ATP-sensitive potassium channels in mediating preconditioning in the dog heart and their possible interaction with adenosine A1-receptors. *Circulation.* 1992;86:1310-1316. doi: 10.1161/01.CIR.86.4.1310.
60. Hu ZY, Liu J. Mechanism of cardiac preconditioning with volatile anesthetics. *Anaesth Intensive Care.* 2009;37: 532-538.
61. Jennings RB. Role of protein kinase C in preconditioning with ischemia against lethal cell injury. *Basic Res Cardiol.* 1997;92. Suppl 2:40-42.
62. Johnston SC. Ischemic preconditioning from transient ischemic attacks? Data from the Northern California TIA study. *Stroke.* 2004;35(11). Suppl. 1:2680-2682.
63. Kitagawa K, Matsumoto M, Tagaya M, et al. Ischemic tolerance phenomenon found in the brain. *Brain Res.* 1990;528 (1):21-24. doi: 10.1016/0006-8993(90)90189-I.
64. Kim Y-I, Herijgers P, Van Lommel A. Na⁺/H⁺ exchange inhibition improves posttransplant myocardial compliance in 4-hours stored donor hearts. *Cardiovasc. Surg.* 1997;6:67-75. doi: 10.1016/S0967-2109(97)00080-X.
65. Kirino T. Ischemic tolerance. *J Cereb. Blood flow metab.* 2002;22(11):1283-1296. doi: 10.1097/01.WCB.0000040942.89393.88.
66. Kloner RA, Jennings RB. Consequences of brief ischemia: stunning, preconditioning, and their clinical implications. Part 2. *Circulation.* 2001;104:3158-3167. doi: 10.1161/hc5001.100039.
67. Kuzuya T, Hoshida S, Yamashita N. Delayed effects of sublethal ischemia on the acquisition of tolerance to ischemia. *Circulat Res.* 1993;72:1293-1299. doi: 10.1161/01.RES.72.6.1293.
68. Lange R, Ingwall JS, Hale SL. Effects of recurrent ischemia on myocardial high energy phosphate content in canine hearts. *Basic Res Cardiol.* 1984;79:469-478. doi: 10.1007/BF01908148.
69. Lee HT, LaFaro RJ, Reed GE. Preconditioning of human myocardium with adenosine during open-heart surgery. *J Card Surg.* 1995;10:665-676. doi: 10.1111/j.1540-8191.1995.tb00657.x.
70. Lin YF. NO stimulation of ATP-sensitive potassium channels: involvement of Ras/mitogen-activated protein kinase pathway and contribution to neuroprotection. *PNAS.* 2004;101 (20):7799-7804. doi: 10.1073/pnas.0402496101.
71. Liu GS, Thornton J, VanWinkle DM, et al. Protection against infarction afforded by preconditioning is mediated by A1 adenosine receptors in rabbit heart. *Circulation.* 1991;84:350-356. doi: 10.1161/01.CIR.84.1.350.
72. Mahaffey KW, Puma JA, Barbagelata A. Results of multicenter, randomized, placebo controlled trial: the acute myocardial infarction study of adenosine (AMISTAD) Trial. *J Amer Coll Cardiol.* 1999;34:1711-1720. doi: 10.1016/S0735-1097(99)00418-0.
73. Marber MS, Latchman DS, Walker JM. Cardiac stress protein elevation 24 hours after brief ischemia or heat stress is associated with resistance to myocardial infarction. *Circulation.* 1993;88:1264-1272. doi: 10.1161/01.CIR.88.3.1264.
74. Mentzer RM, Rakko PS, Molina-Viamonte V. Safety, tolerance, and efficacy of adenosine as an additive to blood cardioplegia in humans during coronary artery bypass

- surgery. *Amer J Cardiol.* 1997;79:38-43. doi: 10.1016/S0002-9149(97)00262-2.
75. Mitchel MB, Meng X, Ao L. Preconditioning of isolated rat heart is mediated by protein kinase C. *Circulat Res.* 1995;76:73-81. doi: 10.1161/01.RES.76.1.73.
 76. Miura T, Goto M, Urabe K, et al. Does myocardial stunning contribute to infarct size limitation by ischemic preconditioning? *Circulation.* 1991;84:2504-2512. doi: 10.1161/01.CIR.84.6.2504.
 77. Murry CE, Jennings RB, Reimer KA. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal injury in ischemic myocardium. *Circulation.* 1986;74:1124-1136. doi: 10.1161/01.CIR.74.5.1124.
 78. Murry CE, Richard VJ, Jennings RB, et al. Myocardial protection is lost before contractile function recovers from ischemic preconditioning. *Amer J Physiol.* 1991;260:H796-H804.
 79. O'Rourke B. Myocardial KATP channels in preconditioning. *Circ Res.* 2000;87:845-855. doi: 10.1161/01.RES.87.10.845.
 80. Pain T, Yang X-M, Critz CD. Opening of mitochondrial KATP channels triggers the preconditioning state by generating free radicals. *Circ Res.* 2000;87:460-466. doi: 10.1161/01.RES.87.6.460.
 81. Pantos C, Mourouzis I. Protection of the abnormal heart. *Heart Fail Rev.* 2007;12:319-330. doi: 10.1007/s10741-007-9036-z.
 82. Parrat JR. Protection of the heart by ischemic preconditioning: mechanisms and possibilities for pharmacological exploitation. *Trends Pharmacol Sci.* 1994;15:19-25. doi: 10.1016/0165-6147(94)90129-5.
 83. Pasupathy S, Homer-Vanniasinkam S. Ischemic preconditioning protects against ischaemia/reperfusion injury: emerging concepts. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2005;29(2):106-115. doi: 10.1016/j.ejvs.2004.11.005.
 84. Perrault LP, Menasche Ph. Away from ischemic preconditioning and towards pharmacological preconditioning. *Ischemia-Reperfusion Injury in Cardiac Surgery.* Ed. by F. Beyersdorf. *Landes Biosci.* 2001:125-133.
 85. Ping P, Takano H, Zhang J, et al. Isoform-selective activation of protein kinase C by nitric oxide in the heart of conscious rabbits. *Circ Res.* 1999;84:587-604. doi: 10.1161/01.RES.84.5.587.
 86. Ping P, Zhang J, Qiu Y, et al. Ischemic preconditioning induces selective translocation of PKC isoforms and in the heart of conscious rabbits without subcellular redistribution of total PKC activity. *Circ Res.* 1997;81:404-414. doi: 10.1161/01.RES.81.3.404.
 87. Ping P, Zhang J, Zheng YT, et al. Demonstration of selective protein kinase C-dependent activation of Src and Lck tyrosine kinases during ischemic preconditioning in conscious rabbits. *Circ Res.* 1999;85:542-550. doi: 10.1161/01.RES.85.6.542.
 88. Pisarenko OI, Lakomkin VL, Studneva IM. Association of pre-ischaemic disturbances in energy metabolism with post-ischaemic dysfunction of the rat isolated working heart. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 1998;25:10-16. doi: 10.1111/j.1440-1681.1998.tb02136.x.
 89. Pisarenko OI, Shulzhenko VS, Studneva IM. Metabolic and functional effects of carbachol and ischemic preconditioning in rat isolated heart. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 1999;26:26-31. doi: 10.1046/j.1440-1681.1999.02982.x.
 90. Pisarenko OI, Studneva IM, Timoshin AA, et al. Effects of BIB 722, selective sodium-hydrogen exchange inhibitor, on cardiac ischemia and reperfusion in dogs. *J Mol Cell Cardiol.* 2001;33: A94. doi: 10.1016/S0022-2828(01)90375-X.
 91. Pisarenko OI, Tskitshvili OV, Studneva IM, et al. Metabolic and antioxidants effects of R (+)-N6- (2-phenylisopropyl)-adenosine following regional ischemia and reperfusion in canine myocardium. *Biochim Biophys Acta.* 1997;1361:295-303. doi: 10.1016/S0925-4439(97)00042-2.
 92. Pisarenko OI, Tskitshvili OV, Studneva IM, et al. Metabolic effects of ischemic preconditioning and adenosine receptor blockade in dogs. *Ann NY Acad Sci.* 1996;793:85-97. doi: 10.1111/j.1749-6632.1996.tb33507.x.
 93. Porsolt RD, Lenegre A. Experimental approaches to anxiety and depression. Ed. by J.M. Elliot, D.J. Heal, C.A. Marsden. New York: John Willey and Sons; 1992:73-85.
 94. Przyklenk K, Kloner RA. Effect of verapamil on postischemic 'stunned' myocardium: importance of the timing of treatment. *J Amer Coll Cardiol.* 1988;11:614-623. doi: 10.1016/0735-1097(88)91540-9.
 95. Przyklenk K, Kloner RA. Ischemic preconditioning: exploring the paradox. *Prog Cardiovasc Dis.* 1998;40:517-547. doi: 10.1016/S0033-0620(98)80002-9.
 96. Przyklenk K, Sussman MA, Simkhovich BZ, et al. Does ischemic preconditioning trigger translocation of protein kinase C in the canine model? *Circulation.* 1995;92:1546-1557. doi: 10.1161/01.CIR.92.6.1546.
 97. Reimer K, Hill ML, Jennings RB. Prolonged depletion of ATP and of the adenine nucleotides pool due to delayed resynthesis of adenine nucleotides following reversible myocardial ischemic injury in dogs. *J Mol Cell Cardiol.* 1981;13:229-239. doi: 10.1016/0022-2828(81)90219-4.
 98. Rezkalla SH, Kloner RA. Preconditioning in humans. *Heart Fail Rev.* 2007;12:206. doi: 10.1007/s10741-007-9037-y.
 99. Schaefer S, Carr LJ, Prussel E. Effects of glycogen depletion on ischemic injury in isolated rat hearts: Insights into preconditioning. *Amer J Physiol.* 1995;268:H935-H944.
 100. Scholz W, Albus U, Lang J. HOE 694, a new Na⁺/H⁺ exchanger inhibitor, and its effects in cardiac ischemia. *Br J Pharmacol.* 1993;109:562-568. doi: 10.1111/j.1476-5381.1993.tb13607.x.
 101. Schultz JEJ, Rose E, Yao Z, et al. Evidence for involvement of opioid receptors in ischemic preconditioning in rat hearts. *Amer J Physiol.* 1995;268:H2157-H2161.
 102. Speechly-Dick ME, Mocanu MM, Yellon DM. Protein kinase C. Its role in ischemic preconditioning in the rat. *Circulat Res.* 1994;75:586-590. doi: 10.1161/01.RES.75.3.586.
 103. Steenbergen C, Perlman ME, London RE. Mechanisms of preconditioning: Ionic alterations. *Circulat Res.* 1993;72:112-125. doi: 10.1161/01.RES.72.1.112.
 104. Stenzel-Poore MP, Stevens SL, King JS, Simon RP. Preconditioning reprograms the response to ischemic injury endogenous neuroprotective phenotypes: a speculative synthesis. *Stroke.* 2007;38:680-685.
 105. Stenzel-Poore MP, Stevens SL, Simon RP. Genomics of preconditioning. *Stroke.* 2004;35:2683-2686. doi: 10.1161/01.STR.0000143735.89281.bb.

106. Stenzel-Poore MP, Stevens SL, Xiong Z, et al. Effect of ischemic preconditioning on genomic response to cerebroprotective strategies in hibernation and hypoxia-tolerant states. *Lancet*. 2003;362:1028-1037. doi: 10.1016/S0140-6736(03)14412-1.
107. Takaro H, Manchikalapudi S, Tang X-L. Nitric oxide synthase is the mediator of late preconditioning against myocardial infarction in conscious rabbits. *Circulation*. 1998;98:441-449. doi: 10.1161/01.CIR.98.5.441.
108. Timoshin AA, Pisarenko OI, Lakomkin VL, et al. Free radical intermediates in isolated rat heart during perfusion, ischemia and reperfusion: effect of ischemic preconditioning. *Exp Clin Cardiol*. 2000;5:59-64.
109. Tritto I, Ambrosio G, Elia PP, et al. Evidence that oxygen radicals may mediate preconditioning in isolated rabbit hearts. *Circulation*. 1992;86:1-30.
110. Vahlhaus C, Schulz R, Post H. Prevention of ischemic preconditioning only by combined inhibition of protein tyrosine kinase in pigs. *J Mol Cell Cardiol*. 1998;30:197-209. doi: 10.1006/jmcc.1997.0609.
111. Vuorinen K, Ylitalo K, Peuhkurinen K. Mechanisms of ischemic preconditioning in rat myocardium. Roles of adenosine, cellular energy state, and mitochondrial F1F0 ATPase. *Circulation*. 1995;91:2810-2818. doi: 10.1161/01.CIR.91.11.2810.
112. Wall TM, Sheehy R, Hartman JC. Role of bradykinin in myocardial preconditioning. *J Pharmacol Exp Ther*. 1994;270:681-690.
113. Wegener S, Gottschalk B, Jovanovic V, et al. Transient ischemic attacks before ischemic stroke: preconditioning the human brain? A multicenter magnetic resonance imaging study. *Stroke*. 2004;35(5):616-621. doi: 10.1161/01.STR.0000115767.17923.6A.
114. Weinbrenner C, et al. Remote preconditioning by infrarenal aortic occlusion is operative via delta-opioid receptors and free radicals in vivo in rat heart. *Cardiovasc Res*. 2004;61(3):591-599. doi: 10.1016/j.cardiores.2003.10.008.
115. Weinbrenner C, et al. Remote preconditioning by infrarenal occlusion of the aorta protects the heart from infarction: a newly identified non-neuronal but PKC-dependent pathway. *Cardiovasc Res*. 2002;55(3):590-601. doi: 10.1016/S0008-6363(02)00446-7.
116. Yellon DM, Alkhulaifi AM, Pugsley WB. Preconditioning the human myocardium. *Lancet*. 1993;342:276-277. doi: 10.1016/0140-6736(93)91819-8.
117. Yellon DM, Downey JM. Preconditioning the myocardium: from cellular physiology to clinical cardiology. *Physiol Rev*. 2003;83(4):1113-1151. doi: 10.1152/physrev.00009.2003.
118. Zarubina IV. Biochemical aspects of hypoxic cell injury. *Hypoxia Med J*. 1999;1(7):2-9.
119. Zarubina IV. Metabolic effects of bemitil in rats adapted to interval hypoxic hypoxia. *Hypoxia Med J*. 2001;9(1-2):13-17.
120. Zhao ZQ, Corvera JS., Halkos ME, et al. Inhibition of myocardial injury by ischemic postconditioning during reperfusion: comparison with ischemic preconditioning. *Amer J Physiol Heart Circ Physiol*. 2003;2:H579-H588. doi: 10.1152/ajpheart.01064.2002.

◆ Информация об авторах

Ирина Викторовна Зарубина — д-р биол. наук, профессор, старший научный сотрудник кафедры фармакологии. ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» МО РФ. E-mail: i.v.zarubina@inbox.ru.

Петр Дмитриевич Шабанов — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии. ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» МО РФ. E-mail: pdshabanov@mail.ru.

Irina V. Zarubina — Dr. Sci. (Pathological Physiology and Pharmacology), Senior Scientific Researcher, Dept. of Pharmacology. S. M. Kirov Military Medical Academy. E-mail: i.v.zarubina@inbox.ru.

Petr D. Shabanov — Professor, Head, Dept. of Pharmacology. S. M. Kirov Military Medical Academy. E-mail: pdshabanov@mail.ru.