

М. А. Мохорт, Ю. М. Кутовий

*Державна установа “Інститут фармакології та токсикології НАМН України”,
03680 Київ*

ПРЕКОНДИЦІЮВАННЯ МІОКАРДА (огляд літератури)

(Представлено чл.-кор. НАМН України Т. А. Бухтіаровою)

Проаналізовано наукові та клінічні досягнення у сфері preconditionування міокарда та перспективи майбутніх досліджень. Preconditionування міокарда — явище підвищення стійкості міокарда до пошкоджень, зумовлених тривалим періодом ішемії-реперфузії. Механізми preconditionування запускаються у відповідь на короткі (до 5 хв) епізоди ішемії-реперфузії (ішемічне preconditionування) або під дією хімічних сполук (фармакологічне preconditionування). Preconditionування міокарда є відносно новим (вперше описане R. Lange та співавт. у 1984 р.), але інтенсивно досліджуваним на теперішній час способом лікування та профілактики ішемічної хвороби серця та інфаркту міокарда. Розглянуто відомі на сьогодні види preconditionування (ішемічне та фармакологічне, локальне та дистантне preconditionування), механізми їх реалізації, переваги та недоліки для практичного застосування. Коротко описано феномен postconditionування як явище, що має подібні до preconditionування пускові механізми та наслідки. Особливу увагу було приділено фармакологічному preconditionуванню як перспективному напрямку дослідження для профілактики і лікування серцевих хвороб. Представлені результати досліджень деяких лікарських препаратів — таких, як нікоранділ, аденозин і кромакалім. Приклади клінічних випробувань цих сполук демонструють їх потенціал у лікуванні захворювань серця і вказують на необхідність подальшої роботи щодо удосконалення, модифікування і знаходження нових сполук, які активуватимуть внутрішні кардіопротекторні механізми, що підвищують опірність серцевого м'яза до інфаркту та ішемічних ушкоджень. Preconditionування міокарда може бути корисним у вирішенні цього завдання.

Ключові слова: ішемія, реперфузія, інфаркт міокарда, preconditionування, кардіопротекція.

В Україні смертність від серцево-судинних хвороб становить 65,8 % загальної і збільшується на 1,5-2 % щорічно [2]. Такий стан справ потребує застосування нових високоефективних підходів для лікування та профілактики серцево-судинних хвороб. Одним із таких методів є preconditionування міокарда.

Preconditionування міокарда — процес підвищення стійкості міокарда до пошкоджень під час тривалого періоду ішемії-реперфузії. Механізми preconditionування запускаються у відповідь на короткі (до 5 хв) епізоди ішемії-реперфузії (ішемічне preconditionування) або під дією хімічних сполук (фармакологічне preconditionування) [6].

Короткочасна ішемія міокарда ініціює каскад певних біохімічних процесів у кардіоміоцитах. Ці процеси спрямовані на захист міокарда від уш-

коджень, пов'язаних з його ішемізацією. Завдяки цьому короткому, але ефективному “курсу загартовування” міокард стає підготовленим до подальшої ішемії і набагато стійкішим до агресивних факторів, обумовлених погіршенням живлення та оксигенації серця [78]. У разі гострої ішемії цей механізм може запобігти розвитку інфаркту міокарда, а якщо останній все ж відбувається, ішемічне preconditionування забезпечує менші розміри інфаркту, зменшує ймовірність появи аритмії, оберігає від значних порушень функцій міокарда лівого шлуночка, а також зменшує пошкодження міокарда, пов'язані з реперфузією [83].

В організмі людини і тварин в процесі еволюції і адаптації внутрішнього стану організму до умов довкілля, які постійно змінюються, виробились ендогенні механізми кардіопротекції, які протидіють

Відділ фармакології серцево-судинних засобів

М. А. Мохорт — зав. відділу, д.м.н., професор

Ю. М. Кутовий — асп. (yurakutovyi@

патогенним факторам. У першу чергу це механізми, спрямовані на збереження енергетичних запасів серця внаслідок гальмування гідролізу АТФ і посилення анаеробного утворення АТФ та максимального зменшення енерговитрат [6]. Останнє реалізується за допомогою ендогенних гальмівних механізмів — таких, як рефлекторне пригнічення симпатичної імпульсації, NO-залежне і гуморальне розширення коронарних і периферичних судин, внаслідок чого зменшується післянавантаження на ішемізоване серце. Гуморальний механізм зумовлений виділенням аденозину [17], передсердного натрійуретичного фактора. Це приводить до майже повного припинення скорочень міоцитів у місці ішемії [27]. Розширення коронарних судин неішемізованих ділянок міокарда, викликане ендогенними механізмами, приводить до підвищення кровопостачання міокарда і обмеження розміру ураженої ділянки серця [7, 8].

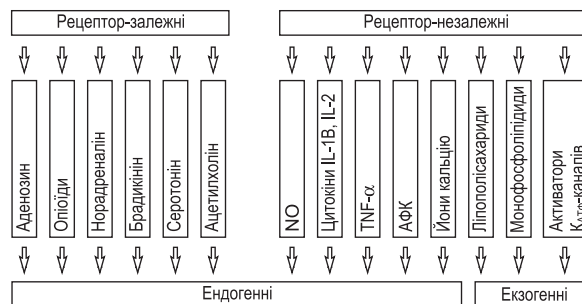
Важливим ендогенним кардіопротекторним механізмом є активація АТФ-чутливих калієвих каналів — одна з найшвидших реакцій на зниження концентрації АТФ у міокарді. Внаслідок такої активації АТФ-чутливих калієвих каналів відбувається гіперполяризація і зменшується кількість цитозольного кальцію в міоцитах, що, в свою чергу, зумовлює енергозберігаюче гальмування скоротливої функції міокарда і розширення судин, підвищує кровопостачання міокарда і зменшує навантаження на серце [82]. Крім того, знижується активність ряду кальційзалежних ферментів (фосфоліпази, ліпоксигенази, циклооксигенази та ін.), які беруть участь у патогенезі гострого інфаркту міокарда [6, 29].

Ці ендогенні фактори обумовлюють ефективність таких кардіопротекторних механізмів, як пре- і посткондиціонування, яким, останнім часом, надається велике значення як чинникам ендогенної кардіопротекції та підвищення резистентності серця до патологічних впливів [9, 10].

Механізми preconditionування

Згідно із сучасними уявленнями, процес preconditionування поділяється на три послідовних етапи: сприйняття стимулу (тригерний), його передача ферментами-медіаторами (сигнальний), вплив на процеси, що відповідають за захист міокарда (ефекторний) [38]. Основою першого етапу є накопичення речовин-тригерів під впливом коротких послідовних епізодів ішемії [22]. Ці тригери поділяються на рецепторзалежні і рецепторнезалежні. До першої групи належать речовини (адреналін, норадреналін, брадикінін, опіюїди та ін.), які ініціюють процес шляхом активації специфічних рецепторів на мембрані кардіоміоцитів [28]. До

другої (активні форми кисню (АФК), іони кальцію, оксид азоту та ін.) — які діють на ендотелій, іонні канали мембран клітин серця та судин [54]. За походженням тригери поділяють на ендогенні (рисунок). Важливу рису тригерного етапу є запуск багатьох, часто дублюючих, сигнальних шляхів.



Класифікація тригерів процесу preconditionування міокарда.

Під час медіаторної стадії передача сигналу від рецепторів до мішені здійснюється системою медіаторів ферментативної природи (протеїнкіназа С, тирозинкіназа, фосфатидил-інозитол-3-кіназа, міогенактивована протеїнкіназа (МАРК) та ін.) [12, 14, 17, 22]. Надалі відбувається активація білків-ефекторів: мітохондріальних та сарколемних K_{ATP} -каналів та NO-синтази (ефекторна стадія) [10, 23]. Preconditionування може мати кілька різних кінцевих ефекторних механізмів. Один з них — активація сарколемальних K_{ATP} -каналів, яка була зафіксована після здійснення практично всіх відомих видів preconditionування. Активація сарколемальних K_{ATP} -каналів супроводжується зменшенням тривалості потенціалу дії і, отже, послабленням внутрішньоклітинного перевантаження іонами кальцію. Важливе ефекторне значення можуть також мати калієві канали внутрішньої мембрани мітохондрій, що мають значну функціональну схожість з мітохондріальними K_{ATP} -каналами. Варто окремо відзначити роль АФК у процесі передачі та реалізації ферментно-медіаторного сигналу. Викликане внаслідок preconditionування обмеження утворення АФК в ході тривалої ішемії-реперфузії може розглядатися як ефекторний механізм [83]. Помірні кількості вільних радикалів можуть слугувати тригерами або ефекторами preconditionування [32]. Проте високі концентрації АФК викликають порушення роботи електронно-транспортного ланцюга мітохондрій, а оксидативний стрес, який виникає в початкові моменти реперфузії, веде до важкого пошкодження міокарда [24].

Вважається, що ключову роль в ослабленні реперфузійного пошкодження при preconditionу-

ванні можуть відігравати пори, що регулюють проникність внутрішньої мембрани мітохондрій (мПРП). Відкриття мПРП відбувається в ранньому періоді реперфузії і має ряд небезпечних для клітини наслідків, зокрема вибухоподібне набухання матриксу мітохондрій, зменшення продукції АТФ і активацію апоптозу [59]. Таким чином, інгібування відкриття мПРП може розглядатися як сприятлива подія, що послаблює прояви реперфузійного ушкодження. Є дані про те, що кілька медіаторів прекодиціювання (наприклад, фосфоінозитол-3-кіназа, *Akt*, *MAPK*) інгібують активність глікогенсинтази кінази-3 β ; це, у свою чергу, призводить до підвищення порогу відкриття мПРП [38]. Таким чином, захист міокарда під дією прекодиціювання формується в результаті активації кількох механізмів, включаючи відкриття K^+ -каналів внутрішньої мембрани мітохондрій і сарколемальних K_{ATP} -каналів, зменшення утворення АФК у ході реперфузії, модуляцію метаболізму жирних кислот та інгібування мПРП [64, 69]. Є свідчення щодо участі у цьому процесі білків теплового шоку [8, 25], СО [27], іонів хлору [18], заліза [29] та інших біологічно активних речовин, що є кінцевими ланками прекодиціювання.

Що ж стосується безпосереднього механізму захисту, концептуально можна не сумніватися лише в тому, що він включає зменшення потреби міокарда в АТФ в ході тривалої ішемії.

Результатами прекодиціювання є:

- послаблення внутрішньоклітинного навантаження іонами Са;
- зниження скоротливої здатності міокарда (відповідно — потреб енергії);
- стимуляція утворення необхідної кількості АФК;
- оптимізація синтезу АТФ;
- уповільнення апоптозу;
- стабілізація структури мембран кардіоміоцитів.

Раніше вважали [30], що кардіопротективний ефект ішемічного прекодиціювання проявляється негайно після чергового епізоду ішемії і потім через 1-2 год слабшає. Проте пізніше було показано [9], що через 12-24 год він поновлюється і триває до 72 год (хоч і у менш вираженій формі). Ця пізня (віддалена) фаза опору ішемічним пошкодженням міокарда отримала назву "другого вікна захисту" (*Second Window Of Protection* — *SWOP*) або пізнього прекодиціювання.

Існують дві важливі відмінності між раннім і пізнім прекодиціюванням. По-перше, раннє прекодиціювання приводить до більш вираженого інфарктлімітуючого ефекту, ніж пізнє. По-друге, на протилежному полюсі, раннє прекодиціювання

не супроводжується активацією синтезу білків *de novo* [48].

У 2003 р. *Z. Q. Zhao* та співавт. [96] описали феномен ішемічного посткондиціювання. Це спосіб захисту міокарда від реперфузійного пошкодження, який реалізується шляхом переривання раннього реперфузійного періоду після тривалої ішемії кількома короткими епізодами ішемії. У дослідженнях *Zhao* та співавт. посткондиціювання було викликано у собак трьома 30-секундними епізодами ішемії, розділеними 30-секундними епізодами реперфузії, розпочатими безпосередньо після 60-хвилинної оклюзії лівої передньої низхідної коронарної артерії. Посткондиціювання привело до вираженого зменшення розміру інфаркту, зменшення набряку міокарда, поліпшення ендотеліальної функції і зменшення лейкоцитарної інфільтрації міокарда. Надалі кардіопротекторні ефекти посткондиціювання були підтверджені на інших видах тварин з використанням різних моделей ішемії-реперфузії [40, 79]. Зокрема, на моделі ішемії міокарда у щурів *in vivo* продемонстрували зменшення розміру інфаркту та зниження рівня креатинкінази під дією посткондиціювання [80].

Ішемічне прекодиціювання

Як вже було згадано вище, короткочасна ішемія міокарда ініціює каскад певних біохімічних процесів в кардіоміоцитах, що спрямовані на захист міокарда від ушкоджень та пов'язані з його ішемізацією [33]. На відміну від фармакологічного прекодиціювання, коли механізми кардіопротекції запускаються сполуками — агоністами рецепторів, таке явище отримало назву ішемічного прекодиціювання і було відкрите набагато раніше.

Феномен ішемічного прекодиціювання особливо актуальний для клінічних ситуацій, в яких має місце гостра ішемія міокарда: нестабільна стенокардія, інфаркт міокарда, а також проведення втручань, що можуть призвести до ятрогенної ішемії (балонна ангіопластика, аортокоронарне шунтування і т. п.). Вперше цей феномен був виявлений *R. Lange* та співавт. у 1984 р. [46], які в експериментальному дослідженні на тваринах показали, що вичерпання АТФ після повторних коротких ішемій відбувається в меншому ступені, ніж у випадку однократного епізоду ішемії. *S. E. Murry* та співавт. [57] представили результати роботи, в якій були описані переваги коротких епізодів скороминущої ішемії (тривалістю 5 хв) на міокард, а саме зменшення розміру інфаркту на 25 % при подальшій оклюзії коронарної артерії серця собаки тривалістю 40 хв. (у порівнянні з відсутністю попереднього проведення 5-хвилинної ішемії в групі контролю). Для позначення цього цікавого фено-

мену автори запропонували використовувати термін “ішемічне прекондиціонування”.

Один із субаналізів клінічного дослідження *Thrombolysis in Myocardial Ischemia (TIMI-4)* мав на меті продемонструвати у людини захисний ефект ішемічного прекондиціонування, подібний до того, що був показаний у вже згаданому дослідженні *C. E. Murry* та співавт. для серця собаки. Завдяки ньому було виявлено, що у пацієнтів, що зазнали приступів стенокардії до розвитку інфаркту міокарда, мали місце в середньому менші розміри інфаркту та більш сприятливі клінічні результати. Наприклад, частота розвитку тяжкої серцевої недостатності або кардіального шоку в групі хворих з попередніми приступами стенокардії становила 1 %, тоді як в контрольній групі (без ознак стенокардії до інфаркту міокарда) — 7 % ($P = 0,006$). Ці дані були підтверджені незабаром і в дослідженні *TIMI-9B*, в якому у пацієнтів з попередньою стенокардією (протягом 24 год до перших симптомів інфаркту міокарда) було менше серцево-судинних подій у перші 30 днів після розвитку інфаркту, а також відзначалася тенденція до більш низького рівня креатинфосфокінази в плазмі крові у порівнянні з контрольною групою [54]. Після цього й інші клінічні дослідження неодноразово підтверджували сприятливий вплив попередньої стенокардії на перебіг інфаркту міокарда (розміри інфаркту, розвиток ускладнень, клінічні наслідки) [29, 94, 95].

Наявність і вираженість феномена ішемічного прекондиціонування може залежати від різних чинників — статі, віку, наявності певних захворювань, змін структури і функцій міокарда, прийому деяких лікарських засобів [48, 55]. Двома найбільш несприятливими для ішемічного прекондиціонування факторами слід вважати літній вік і цукровий діабет. Як старіння, так і патологічні процеси, пов'язані з діабетом, різко пригнічують нормальну адаптивну здатність міокарда [24, 29].

P. Abete та співавт. у своєму дослідженні за участю більше 500 пацієнтів з інфарктом міокарда [7] виявили, що у осіб старших 65 років зникали переваги, обумовлені попередньою стенокардією. У більш молодих пацієнтів, у яких діагностували наявність стенокардії до розвитку інфаркту, мало місце зниження ризику розвитку кардіогенного шоку, застійної серцевої недостатності, а також зменшення внутрішньогоспітальної смертності у порівнянні з групою осіб того ж віку без нападів стенокардії до інфаркту міокарда. Однак після 65 років наявність стенокардії до розвитку інфаркту міокарда не сприяла зниженню ризику ускладнень і смерті, що свідчило про погіршення процесів ішемічного прекондиціонування в міокарді [91]. Змі-

ни, яким піддаються механізми прекондиціонування в літньому віці, на сьогоднішній день залишаються невідомими. Однак регулярне фізичне навантаження приводить до “подовження молодості” міокарда, віддаляючи вікове послаблення ішемічного прекондиціонування [34].

Велика кількість епідеміологічних, експериментальних і клінічних досліджень підтверджують протективне значення естрогену в жіночому організмі і, навпаки, згубні для серцево-судинної системи наслідки зниження його концентрації в крові після менопаузи [10]. Реалізація кардіопротекторних ефектів естрогену відбувається різними шляхами. В їх основі лежать його сприятливі впливи на ліпідний профіль і ендотеліальну функцію, хоча можна говорити і про прямий вплив гормону на кардіоміоцити. Так, велике значення має стимулювання цим гормоном вироблення NO-синтази, яка відіграє одну з ключових ролей у відкритті АТФ-залежних калієвих каналів мітохондрій і, відповідно, у запуску ішемічного прекондиціонування міокарда [35]. Хоча слід зазначити, що в цьому сенсі естрогени залишаються недостатньо вивченими [37].

Наявність цукрового діабету вкрай несприятливо позначається на адаптації міокарда до погіршення кровопостачання, пригнічуючи ішемічне прекондиціонування. Низка експериментальних досліджень свідчать про більш низьку резистентність міокарда піддослідних тварин, хворих на діабет, до ішемії і реперфузійного ураження навіть після попередньої короткочасної ішемії. Ці дані вказують на те, що ішемічне прекондиціонування в умовах гіперглікемії не запускається або досить послаблене, щоб забезпечувати будь-які клінічні переваги [30]. Дослідження *W. K. Laskey* і *D. Beach* [47], в якому 382 пацієнтам була проведена коронарна балонна ангіопластика, дозволило зробити важливий висновок: у деяких хворих, особливо у літніх людей і діабетиків, прекондиціонування набагато менш виражене, що призводить до більш високого ризику ішемічних ускладнень після проведеного втручання [39, 49].

Гіперхолестеринемія і атеросклероз судин також мають безпосереднє відношення до пригнічення ішемічного прекондиціонування. Однак наявні на сьогоднішній день дані суперечливі: одні автори вказують на інгібування цього захисного механізму на фоні ліпідного дисбалансу [61], інші наводять докази того, що ішемічне прекондиціонування все ж має місце і в таких ситуаціях [72, 76].

Істотний вплив на реалізацію кардіопротекторних механізмів має стан самого міокарда. Зокрема, в центрі уваги вчених знаходяться такі ушкодження, як гіпертрофія міокарда, наявність

постінфарктних змін [62]. Гіпертрофія міокарда підвищує ймовірність більш вираженого ушкодження серця у разі ішемії (як регіональної, так і загальної). Це обумовлено порушеннями метаболізму тканин серця, активацією ренін-ангіотензинової і симпатичної нервової системи, запальними змінами міокарда та доведено як в численних експериментальних дослідженнях на тваринах, так і в спостереженнях за переносимістю ішемічного навантаження в клінічній практиці (особливо після операцій на коронарних артеріях) [41]. Відзначена також чітка кореляція між ступенем гіпертрофії і чутливістю міокарда до ішемії. Однак на сьогоднішній день більша частина таких несприятливих ефектів пояснюється порушенням перфузії тканин міокарда, а цілеспрямоване вивчення впливу гіпертрофії міокарда на ішемічне прекодиціювання не змогло поки його виявити. За даними *K. G. Rajesh* та співавт. [63] і *K. L. Butler* та співавт. [15], ішемічне прекодиціювання зберігалось навіть у гіпертрофованому міокарді і успішно захищало його від ішемічного навантаження.

Поряд з цим, є ряд доказів того, що регресія гіпертрофії лівого шлуночка під впливом лікарських препаратів (інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ), β -блокаторів, блокаторів кальцієвих каналів) сприяла поліпшенню відповіді міокарда на ішемію [93]. Ці дані отримані головним чином з експериментальних досліджень на тваринах, проте становлять великий інтерес у світлі можливого практичного використання. Так, в дослідженні [21] такий ефект спостерігався після застосування каптоприлу, в дослідженні [42] — селіпрололу і атенололу, у дослідженні [43] — дилтіазему.

Винятком є гіпертрофія міокарда, обумовлена підвищенням активності тиреоїдних гормонів. Таку гіпертрофію називають “доброякісною”, оскільки вона в основному сприяє відбивається на резистентності міокарда до навантажень, у тому числі до ішемії [58].

Є ряд доказових даних, присвячених впливу порушень функції щитоподібної залози на феномен прекодиціювання. У ряді випадків застосування гормонів щитоподібної залози обумовлювало певні сприятливі кардіоваскулярні ефекти і навіть могло розцінюватися як фактор, який частково усуває небажане пригнічення природної кардіопротекції в старіючому організмі. При гіпертрофії міокарда, індукованої тироксином, не розвиваються ні патоморфологічні зміни фетального типу, ні фіброз міокарда. Функціональні можливості такого міокарда в основному залишаються на вихідному рівні або ж навіть поліпшуються (так, за даними досліджень підвищується резистентність

міокарда до ішемічних і реперфузійних уражень) [84]. Однак використання з метою поліпшення адаптації міокарда до ішемії аналогів тиреоїдних гормонів не може бути клінічно успішним і взагалі застосованим на практиці. У цьому вже переконалися багато вчених, які досліджували можливості такої стратегії в своїх роботах [30, 40].

Звертають на себе увагу дані, що вказують на ятрогенне пригнічення ішемічного прекодиціювання при призначенні певних лікарських препаратів. У ряді досліджень останніх років було показано, що лікування протидіабетичними препаратами групи сульфаніламідів несприятливо впливає на феномен ішемічного прекодиціювання, у зв'язку з чим використання таких препаратів асоціюється зі зростанням ризику розвитку кардіоваскулярних дисфункцій. Виявилось, що сульфаніламіді закривають АТФ-залежні калієві канали не тільки в підшлунковій залозі (тим самим ініціюючи викид інсуліну і виявляючи свою цукрознижувальну дію), а й у серці, блокуючи захисний механізм ішемічного прекодиціювання [25]. Необхідно відзначити, що така неспецифічність характерна не для всіх сульфаніламідів, а переважно для препаратів цієї групи першого покоління. Препарати наступних поколінь мають більш високу селективність і набагато менше впливають на міокард. Так, чутливість АТФ-залежних калієвих каналів в кардіоміоцитах до глібенкламідів значно (приблизно в 6 разів) нижча, ніж у β -клітинах підшлункової залози. У той же час, концентрація, що необхідна для блокування струму через АТФ-залежні калієві канали кардіоміоцитів, у більш сучасного сульфаніламідів — глімепіриду — в 5 разів перевищує таку концентрацію для глібенкламідів [96]. Незважаючи на значну кількість досліджень, присвячених даній проблемі, на сьогоднішній день вплив сульфаніламідів на феномен ішемічного прекодиціювання і, відповідно, на кардіоваскулярну захворюваність і смертність залишається недостатньо вивченим: з приводу такого впливу для одних препаратів (таких як гліклазид, репаглінід) відомості практично відсутні, для інших (наприклад, глібенкламід) — вони дуже суперечливі [29].

Багато інформації вказує на те, що ефект прекодиціювання може бути стимульований за допомогою регулярної фізичної активності, яка також забезпечує підкріплення і посилення цього ефекту. Наприклад, цікаві результати дослідження, в якому фізичне навантаження в рамках навантажувального тесту у пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС) сприяло кращій переносимості такого ж навантаження через годину (меншою депресією сегмента *ST* на піку виконання вправи)

[85]. Інші автори неодноразово демонстрували схожі результати; причому існують дані, які вказують на те, що отримані переваги пов'язані, скоріше, з феноменом ішемічного прекондиціонування, ніж із залученням колатерального кровообігу [4]. Однак відомо, що вплив фізичних навантажень на стимулювання ішемічного прекондиціонування має короткочасний характер. Тому хворим на серцево-судинні хвороби рекомендуються регулярні (по можливості щоденні) фізичні навантаження, особливо особам похилого віку, у яких достатня фізична активність віддаляє момент "вікового згасання" феномена ішемічного прекондиціонування [34]. Однак деякі і експериментальні, і клінічні дослідження вказують на те, що фізичне навантаження може сприяти подовженню ефекту ішемічного прекондиціонування. Якщо за звичайних умов кардіопротекторна дія прекондиціонування, як правило, вичерпується протягом години після ініціації ішемії, то ішемія, зумовлена фізичним навантаженням, в ряді випадків подовжує захисні ефекти до 24-72 годин [22].

Фармакологічне прекондиціонування

Що стосується лікарських препаратів, здатних викликати ефект фармакологічного прекондиціонування, то ця галузь залишається однією з найбільш привабливих для наукових досліджень в кардіології. Результати досліджень [28, 48, 51, 52] показали, що існує ряд фармакологічних препаратів, здатних позитивно впливати на ефект прекондиціонування. На сьогоднішній день відомо кілька препаратів, які проявили більш-менш стимулюючий вплив на цей феномен. З них найбільш активно вивчаються аденозин, нікоранділ, нітрогліцерин, кромакалім.

В першу чергу ефект фармакологічного прекондиціонування може бути досягнутий за допомогою аденозину, що є одним з основних тригерів фізіологічного прекондиціонування, і агоністів його рецепторів [50]. Аденозин — це природний метаболіт організму, ендогенний пуриновий нуклеозид. Він модулює багато фізіологічних процесів, особливо в серці і коронарних судинах, тому вже давно використовується в якості лікарського препарату. Логічною видається також думка про застосування аденозину для прямого індукування прекондиціонування. У порівнянні з контрольною групою використання цього препарату асоціювалося зі збільшенням фракції викиду лівого шлуночка, зниженням кількості серцево-судинних розладів у пацієнтів зі значним атеросклеротичним ураженням коронарних артерій [17]. Внутрішньокоронарне введення аденозину перед проведенням кризьшкірної коронарної ангіопластики забезпечувало меншу

ступінь ішемії міокарда, пов'язаної з втручанням, а також збільшувало переносимість більш тривалого роздування балона у порівнянні з контролем [61]. Подібний ефект аденозину спостерігався і при введенні його перед аортокоронарним шунтуванням, приводячи до кращих результатів операції, меншої кількості ускладнень, більш сприятливих наслідків [36]. Цікаві результати були отримані в рамках дослідження *AMISTAD-II (Acute Myocardial Infarction Study of Adenosine, 2005)* [65], проведеного на понад 2 тис. пацієнтів із гострим інфарктом міокарда. Введення аденозину в перші 15 хв від початку тромболітичної терапії або безпосередньо перед операцією забезпечувало менші розміри інфаркту, підтверджені сцинтиграфією з використанням Технецію-99. Причому дія аденозину була дозозалежною. Слід підкреслити, що саме доведене зменшення розмірів інфаркту в даний час розцінюється як найважливіший клінічний доказ кардіопротекції [29].

На даний час на фармацевтичному ринку України присутній вітчизняний препарат, що містить аденозин-5-трифосфатоглюконато-магнію (II) тринатрієву сіль (Адвокард). Перші результати застосування препарату Адвокард у клініці свідчать про перспективність його використання з метою кардіопротекції, заснованої на феномені прекондиціонування [17].

Привабливою також здається ідея використання прямих активаторів K_{ATP} -каналів. На теперішній час відомий ряд препаратів, що мають таку дію (діазоксид, кромакалім, бімакалім та ін.). Спільною рисою для всіх цих препаратів є те, що вони проявляють певний кардіопротекторний ефект тільки в разі призначення їх перед ішемією; прекондиціонування на фоні реперфузії (посткондиціонування) при використанні активаторів K_{ATP} -каналів не відбувається. Це серйозно обмежує їх клінічне застосування [56].

Слід зупинитися на такому представнику активаторів АТФ-залежних калієвих каналів, як нікоранділ. Вперше нікоранділ був отриманий в 70-ті роки японськими вченими. В якості лікарського препарату він був зареєстрований не так давно, будучи схвалений для лікування стенокардії в Японії та багатьох європейських країнах. За хімічною структурою нікоранділ схожий до нітратів, які традиційно використовуються в лікуванні стенокардії, однак відрізняється від них рядом позитивних властивостей, які забезпечують певний кардіопротекторний ефект, а також значно зменшують побічну дію препарату [6]. Нікоранділ є донатором оксиду азоту та належить до групи модуляторів калієвих каналів. Підвищуючи концентрацію NO як рецепторнезалежного тригера і

одночасно активуючи K_{ATF} -канали мітохондрій, він достовірно знижував ризик розвитку інфаркту міокарда із зубцем Q [57]. В інших дослідженнях [39] показано, що призначення нікоранділу пацієнтам із гострим інфарктом міокарда безпосередньо перед операціями на коронарних судинах сприяло поліпшенню функції лівого шлуночка і знижувало ризик розвитку кардіальних ускладнень. Цей ефект пояснюється як судинорозширювальними властивостями препарату і, відповідно, поліпшенням мікроциркуляції в міокарді, так і стимулюванням прекодиціювання [24].

Н. Matsuo та співавт. (цит. за [1]) у своєму дослідженні продемонстрували, що у пацієнтів зі стенокардією, яким проводилась коронарна транслюмінальна ангіопластика, застосування нікоранділу за 5 хв до роздування балона обумовлювало значно меншу ступінь ішемії, ніж у контрольній групі. При цьому перфузія міокарда, оцінювана за допомогою комп'ютерної томографії з використанням одиначної фотонної емісії, не відрізнялася істотно в групах нікоранділу і плацебо. Це свідчить про те, що значна частина сприятливого ефекту нікоранділу є наслідком його прямої дії на тканину міокарда (фармакологічне прекодиціювання), а не тільки вазодилатації та поліпшення мікроциркуляції в міокарді [1]. Регулярне застосування нікоранділу у хворих на інфаркт міокарда достовірно зменшує ризик повторної ішемії [44], а в дослідженні IONA (*Impact Of Nicorandil in Angina*) було виявлено зменшення кількості серйозних коронарних подій на фоні постійного прийому препарату у хворих зі стабільною стенокардією [6]. Заслужують на увагу дані, які вказують на можливість підвищення чутливості міокарда хворих на цукровий діабет до ефекту прекодиціювання за допомогою нікоранділу. У дослідженні, в якому брали участь літні пацієнти з ІХС, що перенесли коронарну ангіопластику, була встановлена здатність нікоранділу відновлювати кардіопротекторний ефект прекодиціювання [37].

Здатність до відкриття АТФ-залежних калієвих каналів має і периферичний вазодилататор діазоксид [74]. Відкриття цих каналів викликає вихід іонів калію і гіперполяризацію мембрани гладком'язових клітин судин, що порушує функцію потенціалзалежних кальцієвих каналів, знижує надходження всередину клітин іонів кальцію і перевантаження ними кардіоміоцитів [92]. В експерименті, коли діазоксид вводився лабораторним щурам, які зазнали гострої коронарної гіпоксії з подальшою реперфузією, його застосування асоціювалося зі зменшенням гіперконтрактури кардіоміоцитів, що виникла на фоні відновлення кровотоку. Дані про клінічне застосування діазоксиду відсутні [67].

Кардіопротекторні можливості нітратів у даний час також нерідко обговорюються в науковій літературі [19]. Виявилось, що при внутрішньовенному і внутрішньокоронарному введенні нітрогліцерин проявляє певний стимулюючий вплив на ішемічне прекодиціювання [86]. Основна складність у трактуванні таких результатів полягає в тому, що необхідно відрізнити судинорозширювальний ефект нітрогліцерину і пов'язані із цим сприятливі впливи (поліпшення перфузії міокарда, відкриття колатералей) від прямого кардіопротекторного впливу. Так, внутрішньокоронарне застосування нітрогліцерину за добу до проведення коронарної ангіопластики істотно зменшувало ішемію міокарда, пов'язану з роздуванням балона порівняно з групою контролю. Причому ці переваги проявлялися тоді, коли вазодилаторний ефект нітрогліцерину вже зникав, що, як вважають автори дослідження, чітко вказує на сприятливий вплив препарату на ішемічне прекодиціювання [60]. На жаль, навіть регулярне використання нітратів не асоціюється зі зниженням смертності, частоти гострих ішемічних подій і потреби в реваскуляризації. Тому препарати цього класу продовжують використовуватися переважно в якості антиангіальних засобів [68].

Враховуючи здатність естрогенів стимулювати механізм ішемічного прекодиціювання за допомогою NO-синтази і відкриття K_{ATF} -каналів мітохондрій [37], цікаво також розглянути потенційні терапевтичні можливості цих препаратів у боротьбі з ішемією міокарда. Ряд експериментальних досліджень показав здатність естрогенів зменшувати розмір інфаркту, проте ці дані залишаються суперечливими [30]. Обнадійливі результати надають і роботи, присвячені вивченню кардіопротекторних впливів тестостерону. Деякі автори відзначають здатність цього гормону покращувати відновлення функції міокарда після ішемічних і реперфузійних ушкоджень, а також знижувати кількість кардіоміоцитів, загиблих внаслідок ішемії або реперфузії [87]. Цікаві дані також показало рандомізоване клінічне дослідження за участю пацієнтів, що страждають на серцеву недостатність. Ці ефекти також мають відношення до стимулювання відкриття мітохондріальних K_{ATF} -каналів. Проте перспектива рутинного використання як естрогену, так і тестостерону з метою забезпечення кардіопротекції та попередження ішемічних подій залишається малоімовірною [6]. Як стверджують D. V. Cokkinos і C. Pantos [22], інгібітори Na^+/H^+ -обмінника виявилися досить ефективними у попередженні пошкодження міокарда за умови призначення їх до початку ішемії.

Препарати інгібіторів АПФ та блокаторів рецепторів ангіотензину II повертають здатність

міокарда до ішемічного прекондиціонування у разі серцевої недостатності. Так, в експериментальних дослідженнях [70, 71] такий ефект досягався за допомогою призначення валсартану і квінаприлату. Блокування рецепторів ангіотензину II сприяє зменшенню розмірів інфаркту міокарда, а інгібування АПФ може знижувати поріг стимулювання механізму прекондиціонування [29]. Але оскільки і інгібітори АПФ, і блокатори рецепторів ангіотензину II вельми широко використовуються в клінічній практиці, в тому числі і при серцевій недостатності, створюючи різноспрямовані позитивні впливи (зниження артеріального тиску, перешкоджання ремоделювання міокарда, тощо), досить складно в клінічних дослідженнях оцінити окремо їх вплив на ішемічне прекондиціонування [22].

Хоча β -блокатори не мають прямого стимулюючого впливу на ішемічне прекондиціонування, багато авторів підтвердили в різних дослідженнях їх сприятливу дію на міокард, схильний до ішемії [88]. Крім того, β -блокатори мають антиапоптічний ефект і тим самим посилюють позитивні зміни, пов'язані з реалізацією феномену прекондиціонування як під час ішемії, так і при реперфузії. Одним із найбільш вивчених препаратів у цьому відношенні є карведилол, який добре зарекомендував себе в експериментальних і клінічних дослідженнях [6].

Діючи на специфічні опіюїдні рецептори кардіоміоцитів, реміфентаніл (селективний агоніст μ -опіюїдних рецепторів), морфін і дельторфін II (специфічний агоніст Δ -рецепторів) також здатні обмежувати розміри ішемічного некрозу міокарда [26, 31]. Зокрема, в експерименті на щурах встановлено значне зменшення зони інфаркту та рівня МВ-фракції креатинфосфокінази в крові після введення реміфентанілу [423 73].

Захисні властивості мають також інгаляційні анестетики севофлюран [78] та ізофлюран [11, 42, 45], застосування яких супроводжується достовірним зниженням рівня маркерів некрозу міокарда і зменшенням числа реперфузійних зловкісних шлуночкових аритмій. В експерименті на кроликах десфлюран ініціював процес прекондиціонування і зменшував масштаб ішемічної загибелі серцевого м'яза. Вважається, що наступаюча під впливом інгаляційних анестетиків толерантність кардіоміоцитів до гіпоксії обумовлена зниженням над-

ходження кальцію в клітини, збереженням енергетичних субстратів, попередженням розвитку апоптозу і гальмуванням оксидативного стресу. Крім того, під їх впливом відбувається синтез білків, які мають цитопротекторний ефект, а саме антиоксидантних ферментів і протеїнів, що беруть участь у стабілізації цитоскелету. Інгаляційні анестетики також підвищують активність мітохондріальних АТФ-залежних калієвих каналів. Прекондиціонування, що викликається цими препаратами, зменшує вираженість постішемічного порушення скоротливості міокарда і покращує функцію ендотелію коронарних артерій. Однак, враховуючи основну спрямованість дії цих препаратів, у клінічній практиці з метою активації власне процесів прекондиціонування вони не використовуються [78, 90].

Використання вальсартану при експериментальному інфаркті міокарда у щурів зберігало здатність міокарда до прекондиціонування, що також приводило до зменшення масштабів ураження міокарда, супроводжувалося більш низькою концентрацією маркерів некрозу кардіоміоцитів і прозапальних медіаторів у порівнянні з контрольною групою [89]. Не виключено, що кардіопротекторні властивості левосимендану [76] та інших фармакологічних агентів, зокрема статинів, певною мірою також обумовлені ефектом прекондиціонування [17].

Отже, можна стверджувати, що феномен прекондиціонування заслуговує самого детального вивчення. Впровадження в практику підходів, які сприяють активації і подовженню дії цього природного захисного механізму дозволить значно знизити кардіоваскулярну захворюваність і смертність. Деякі з таких підходів у сучасній науці вже відомі, вони передбачають застосування фармакологічних засобів і немедикаментозних методів. Оцінка здатності міокарда до ішемічного прекондиціонування і перспективність цілеспрямованого стимулювання цього механізму може стати однією з важливих складових кардіологічної медичної допомоги як для первинної і вторинної профілактики серцево-судинних захворювань, так і в ургентних ситуаціях, наприклад при інфаркті міокарда. Особливий інтерес у цьому контексті викликає можливість зменшувати пошкодження міокарда під час реперфузії (посткондиціонування), що означає можливість запустити кардіопротекцію навіть після критичної ішемії, що вже відбулася.

Список використаної літератури

1. Бадридінова Л. Ю., Юргель Н. В., Павлова Л. И. и др. Эффективность и безопасность никорандила у больных стабильной стенокардией // Фарматека: мед. журн. — 2009. — № 8. — С. 65-68.
2. Богуславський А. В., Дмитрієва А. В., Сагач В. Ф. Дослідження участі мітохондріальної пори в розвитку порушень скорочувальної активності міокарда та судин // Фізіол. журн. — 2005. — 51, № 3. — С. 18-24.

3. *Ватутин Н. Т.* Феномен preconditionирования // В мире медицины. — 2010. — № 1. — С. 13-23.
4. *Лещманов Ю. Б., Маслов Л. Н., Халиулин И. Г., Пей Ж.-М.* Роль белков теплового шока, альдоза-редуктазы, белка Bcl-2 и микроРНК в механизме отсроченного preconditionирования сердца // Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. — 2010. — **96**, № 5. — С. 472-488.
5. *Мойбенко О. О., Досенко В. Э., Пархоменко О. М.* Эндогенные механизмы кардиопротекции как основа патогенетической терапии заболеваний сердца. — Киев: Наук. думка, 2008. — 520 с.
6. *Ратманова А.* Preconditionирование миокарда: естественные механизмы кардиопротекции в норме и патологии // Med. Rev. — 2008. — **3**, № 3. — С. 27-35.
7. *Abete P., Testa G., Cacciatore F.* et al. Ischemic preconditioning in the younger and aged heart // Aging Dis. — 2011. — **2**, № 2. — P. 138-148.
8. *Amour J., Brzezinska A., Weihrauch D.* et al. Role of heat shock protein 90 and endothelial nitric oxide synthase during early anesthetic and ischemic preconditioning // Anesthesiology. — 2009. — **110**, № 2. — P. 317-325.
9. *Babiker F., Lorenzen-Schmidt I., Mokelke E.* et al. Long-term protection and mechanism of pacing-induced postconditioning in the heart // Basic Res. Cardiol. — 2010. — **105**, № 4. — P. 523-533.
10. *Babiker F. A., Hoteit L. J., Joseph S.* et al. The role of 17-beta estradiol in ischemic preconditioning protection of the heart // Exp. Clin. Cardiol. — 2012. — **17**, № 3. — P. 95-100.
11. *Baotic I., Ge Z. D., Sedlic F.* Apolipoprotein A-1 mimetic D-4F enhances isoflurane-induced eNOS signaling and cardioprotection during acute hyperglycemia // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. — 2013. — **305**, № 2. — P. H219-H227.
12. *Barlaka E., Ledvényiová V., Galatou E.* et al. Delayed cardioprotective effects of WY-14643 are associated with inhibition of MMP-2 and modulation of Bcl-2 family proteins through PPAR- α activation in rat hearts subjected to global ischaemia-reperfusion // Can. J. Physiol. Pharmacol. — 2013. — **91**, № 8. — P. 608-616.
13. *Basalay M., Barsukevich V., Mastitskaya S.* et al. Remote ischaemic pre- and delayed postconditioning — similar degree of cardioprotection but distinct mechanisms // Exp. Physiol. — 2012. — **97**, № 8. — P. 908-917.
14. *Benter I., Yousif M., Al-Saleh F.* et al. Angiotensin-(1-7) blockade attenuates captopril- or hydralazine-induced cardiovascular protection in spontaneously hypertensive rats-treated with L-NAME // J. Cardiovasc. Pharmacol. — 2011. — **57**, № 5. — P. 559-567.
15. *Butler K. L., Huffman L. C., Koch S. E.* et al. STAT-3 activation is necessary for ischemic preconditioning in hypertrophied myocardium // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. — 2006. — **291**, № 2. — P. H797-803.
16. *Cabrera J., Ziemba E., Colbert R.* et al. Altered expression of mitochondrial electron transport chain proteins and improved myocardial energetic state during late ischemic preconditioning // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. — 2012. — **302**, № 10. — P. H1974-H1982.
17. *Cai Z., Luo W., Zhan H., Semenza G. L.* Hypoxia-inducible factor 1 is required for remote ischemic preconditioning of the heart // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2013. — **110**, № 43. — P. 17462-17467.
18. *Camara A., Lesnefsky E., Stowe D.* Potential therapeutic benefits of strategies directed to mitochondria // Antioxid. Redox. Signal. — 2010. — **13**, № 3. — P. 279-347.
19. *Carnicer R., Crabtree M., Sivakumaran V.* et al. Nitric oxide synthases in heart failure // Antioxid. Redox Signal. — 2013. — **18**, № 9. — P. 1078-1099.
20. *Coetzee W. A.* Multiplicity of effectors of the cardioprotective agent, diazoxide // Pharmacol. Ther. — 2013. — **140**, № 2. — P. 167-175.
21. *Cohen M. V., Yang X. M.* Cardioprotective PKG-independent NO signaling at reperfusion // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. — 2010. — **299**. — P. 2028-2036.
22. *Cokkinos D. V., Pantos C.* Myocardial protection in man — from research concept to clinical practice // Heart Fail Rev. — 2007. — **12**. — P. 345-362.
23. *Contractor H., Stottrup N. B., Cunningham C.* et al. Aldehyde dehydrogenase-2 inhibition blocks remote preconditioning in experimental and human models // Basic Res. Cardiol. — 2013. — **108**, № 3. — doi: 10.1007/s00395-013-0343-3.
24. *Dai W., Simkhovich B. Z., Kloner R. A.* Ischemic preconditioning maintains cardioprotection in aging normotensive and spontaneously hypertensive rats // Exp. Gerontol. — 2009. — **44**. — P. 344-349.
25. *De Paulis D., Chiari P., Teixeira G.* et al. Cyclosporine A at reperfusion fails to reduce infarct size in the *in vivo* rat heart // Basic Res. Cardiol. — 2013. — **108**, № 5. — doi: 10.1007/s00395-013-0379-4.
26. *Dezfoulian C., Shiva S., Alekseyenko A.* et al. Nitrite therapy after cardiac arrest reduces ROS generation, improves cardiac and neurological function and enhances survival via reversible inhibition of mitochondrial complex I // Circulation. — 2009. — **120**, № 10. — P. 897-905.
27. *Djerada Z., Millart H.* Intracellular NAADP increase induced by extracellular NAADP via the P2Y11-like receptor // Biochem. Biophys. Res. Commun. — 2013. — **436**, № 2. — P. 199-203.
28. *Duicu O. M., Angoulvant D., Muntean D. M.* Cardioprotection against myocardial reperfusion injury: successes, failures, and perspectives // Can. J. Physiol. Pharmacol. — 2013. — **91**, № 8. — P. 657-662.
29. *Fagyas M., Úri K., Siket I.* et al. New perspectives in the Renin-Angiotensin-Aldosterone System (RAAS) III: endogenous inhibition of Angiotensin Converting Enzyme (ACE) provides protection against cardiovascular diseases // PLoS One. — 2014. — **9**, № 4. — e93719.
30. *Ferreira J., Mochly-Rosen D.* Nitroglycerin use in myocardial infarction patients: Risks and benefits // Circ. J. — 2012. — **76**, № 1. — P. 15-21.
31. *Fräßdorf J., Huhn R., Niersmann C.* et al. Morphine induces preconditioning via activation of mitochondrial K_{Ca} channels // Can. J. Anaesth. — 2010. — **57**, № 8. — P. 767-773.
32. *Garlid A. O., Jaburek M., Jacobs J. P., Garlid K. D.* Mitochondrial reactive oxygen species: which ROS signals cardioprotection? // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. — 2013. — **305**, № 7. — P. H960-H968.
33. *Granfeldt A., Lefer D., Vinten-Johansen J.* Protective ischaemia in patients: preconditioning and postconditioning // Cardiovasc. Res. — 2009. — **83**, № 2. — P. 234-246.
34. *Haines C., Harvey P., Leinwand L.* Estrogens mediate cardiac hypertrophy in a stimulus-dependent manner // Endocrinology. — 2012. — **153**, № 9. — P. 4480-4490.

35. Hassan Talukder M. A., Yang F., Shimokawa H. et al. eNOS is required for acute *in vivo* ischemic preconditioning of the heart: effects of ischemic duration and sex // *Physiol. Heart Circ. Physiol.* — 2010. — **299**, № 2. — P. H437–H445.
36. Hausenloy D., Boston-Griffiths E., Yellon D. Cardio-protection during cardiac surgery // *Cardiovasc. Res.* — 2012. — **94**, № 2. — P. 253-265.
37. Herrmann J. L., Abarbanell A. M., Weil B. R. Optimizing stem cell function for the treatment of ischemic heart disease // *J. Surg. Res.* — 2010. — **166**. — P. 138-145.
38. Hsu S. F., Chao C. M., Huang W. T. et al. Attenuating heat-induced cellular autophagy, apoptosis and damage in H9c2 cardiomyocytes by pre-inducing HSP70 with heat shock preconditioning // *Int. J. Hyperthermia.* — 2013. — **29**, № 3. — P. 239-247.
39. Hu Z. Y., Liu J. Mechanism of cardiac preconditioning with volatile anesthetics // *Anaesth Intensive Care.* — 2009. — **37**. — P. 532-538.
40. Huang X. S., Chen H. P., Yu H. H. et al. Nrf2-dependent upregulation of antioxidative enzymes: a novel pathway for hypoxic preconditioning-mediated delayed cardioprotection // *Mol. Cell. Biochem.* — 2014. — **385**, № 1-2. — P. 33-41.
41. Kalakech H., Tamareille S., Pons S. et al. Role of hypoxia inducible factor-1 α in remote limb ischemic preconditioning // *J. Mol. Cell. Cardiol.* — 2013. — **65**. — P. 98-104.
42. Kiani A., Mirmohammad Sadeghi M., Gharipour M. et al. Preconditioning by isoflurane as a volatile anesthetic in elective coronary artery bypass surgery // *ARYA Atheroscler.* — 2013. — **9**, № 3. — P. 192-197.
43. Kim J., Jang Y., Kim J. Morphine and remifentanyl-induced cardioprotection: its experimental and clinical outcomes // *Korean J. Anesthesiol.* — 2011. — **61**, № 5. — P. 358–366.
44. Kitakaze M., Asacura M., Shintani Y. et al. Large-scale trial using atrial natriuretic peptide or nicorandil as an adjunct to percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation acute myocardial infarction // *Circulation.* — 2006. — **114**. — P. 2425-2426.
45. Lang X. E., Wang X., Zhang K. R. et al. Isoflurane preconditioning confers cardioprotection by activation of ALDH2 // *PLoS One.* — 2013. — **8**, № 2. — P. 52469.
46. Lange R., Ingwall J. S., Hale S. L. et al. Effects of recurrent ischemia on myocardial high energy phosphate content in canine hearts // *Basic Res. Cardiol.* — 1984. — **79**, № 4. — P. 469-478.
47. Laskey W. K., Beach D. Frequency and clinical significance of ischemic preconditioning during percutaneous coronary intervention // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003. — **42**, № 6. — P. 998-1003.
48. Lavi S., Lavi R. Conditioning of the heart: From pharmacological interventions to local and remote protection. Possible implications for clinical practice // *Int. J. Cardiol.* — 2010. — **146**. — P. 311-318.
49. Ledvenyiova V., Pancza D., Matejiková J. et al. Impact of age and sex on response to ischemic preconditioning in the rat heart: differential role of the PI3K-AKT pathway // *Can. J. Physiol. Pharmacol.* — 2013. — **91**, № 8. — P. 640-647.
50. Li R., Wong G. T., Wong T. M. et al. Intrathecal morphine preconditioning induces cardioprotection via activation of delta, kappa, and mu opioid receptors in rats // *Anesth Analg.* — 2009. — **108**. — P. 23-29.
51. Liuba P., Johansson S., Pesonen E. et al. Coronary flow and reactivity, but not arrhythmia vulnerability, are affected by cardioplegia during cardiopulmonary bypass in piglets // *J. Cardiothorac. Surg.* — 2013. — **8**. — doi: 10.1186/1749-8090-8-157.
52. Long X., Mokelke E., Neeb Z. Adenosine receptor regulation of coronary blood flow in Ossabaw miniature swine // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* — 2010. — **335**, № 3. — P. 781–787.
53. Lu Xh., Ran K., Xu Jm. Preconditioning of morphine protects rabbit myocardium from ischemia-reperfusion injury // *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* — 2009. — **38**. — P. 399-403.
54. Markowski P., Boehm O., Goelz L. et al. Pre-conditioning with synthetic CpG-oligonucleotides attenuates myocardial ischemia/reperfusion injury via IL-10 up-regulation // *Basic Res. Cardiol.* — 2013. — **108**, № 5. — doi: 10.1007/s00395-013-0376-7.
55. Mkaddem S., Bens M., Vandewalle A. Differential activation of Toll-like receptor-mediated apoptosis induced by hypoxia // *Oncotarget.* — 2010. — **1**, № 8. — P. 741–750.
56. Morris K., Lin H., Thompson J., Perez-Pinzon M. Pathways for ischemic cytoprotection: Role of sirtuins in caloric restriction, resveratrol, and ischemic preconditioning // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* — 2011. — **31**, № 4. — P. 1003–1019.
57. Murry C. E., Jennings R. B., Reimer K. A. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium // *Circulation.* — 1986. — **74**. — P. 1124–1136.
58. Pandey K. Guanylyl cyclase/atrial natriuretic peptide receptor-A: Role in the pathophysiology of cardiovascular regulation // *Can. J. Physiol. Pharmacol.* — 2011. — **89**, № 8. — P. 557–573.
59. Pantos C., Mourouzis I. Protection of the abnormal heart // *Heart Fail Rev.* — 2007. — **12**. — P. 319-330.
60. Pathak A., Lebrin M., Vaccaro A. et al. Pharmacology of levosimendan: inotropic, vasodilatory and cardioprotective effects // *J. Clin. Pharm. Ther.* — 2013. — **38**, № 5. — P. 341-349.
61. Pretorius M., Murray K., Yu C. et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition or mineralocorticoid receptor blockade Do Not affect incidence of atrial fibrillation in patients undergoing cardiac surgery // *Crit. Care Med.* — 2012. — **40**, № 10. — P. 2805-2812.
62. Quindry J., Miller L., McGinnis G. et al. Ischemia reperfusion injury, KATP channels, and exercise-induced cardioprotection against apoptosis // *J. Appl. Physiol.* — 2012. — **113**, № 3. — P. 498-506.
63. Rajesh K. G., Sasaguri S., Suzuki R. et al. Ischemic preconditioning prevents reperfusion heart injury in cardiac hypertrophy by activation of mitochondrial KATP channels // *Int. J. Cardiol.* — 2004. — **96**, № 1. — P. 41-49.
64. Rezkalla S. H., Kloner R. A. Preconditioning in humans // *Heart Fail Rev.* — 2007. — **12**. — P. 201-206.
65. Ross A. M., Gibbons R. J., Stone G. W. et al. A randomized, double-blinded, placebo-controlled multicenter trial of

- adenosine as an adjunct to reperfusion in the treatment of acute myocardial infarction (AMISTAD-II) // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2005. — **45**. — P. 1775-1780.
66. *Sadigh B., Quintana M., Sylvén C.* et al. The ischemic preconditioning effect of adenosine in patients with ischemic heart disease // *Cardiovasc. Ultrasound.* — 2010. — **7**. — P. 52.
 67. *Sánchez J. A., Rodríguez-Sinovas A., Barba I.* et al. Activation of RISK and SAFE pathways is not involved in the effects of Cx43 deficiency on tolerance to ischemia-reperfusion injury and preconditioning protection // *Basic Res. Cardiol.* — 2013. — **108**, № 3. — doi: 10.1007/s00395-013-0351-3.
 68. *Shi W., Vinten-Johansen J.* Endogenous cardioprotection by ischaemic postconditioning and remote conditioning // *Cardiovasc. Res.* — 2012. — **94**, № 2. — P. 206-216.
 69. *Shikata C., Sekikawa T., Kimura N.* et al. Beneficial effect of combination therapy with antihypertensive drugs in patients with hypertension // *Exp. Clin. Cardiol.* — 2007. — **12**, № 1. — P. 33-36.
 70. *Sivaraman V., Yellon D. M.* Pharmacologic therapy that simulates conditioning for cardiac ischemic/reperfusion injury // *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* — 2014. — **19**, № 1. — P. 83-96.
 71. *Soro M., Gallego L., Silva V.* et al. Cardioprotective effect of sevoflurane and propofol during anaesthesia and the postoperative period in coronary bypass graft surgery: a double-blind randomised study // *Eur. J. Anaesthesiol.* — 2012. — **29**, № 12. — P. 561-569.
 72. *Storey N. M., Stratton R. C., Rainbow R. D.* et al. Kir6.2 limits Ca²⁺ overload and mitochondrial oscillations of ventricular myocytes in response to metabolic stress // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* — 2013. — **305**, № 10. — P. H1508-H1518.
 73. *Sun H. T., Xue F. S., Liu K. P.* et al. Effect of remifentanyl preconditioning on myocardial ischemia-reperfusion injury // *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao.* — 2009. — **31**. — P. 612-615.
 74. *Surendra H., Diaz R. J., Harvey K.* et al. Interaction of δ and κ opioid receptors with adenosine A1 receptors mediates cardioprotection by remote ischemic preconditioning // *J. Mol. Cell Cardiol.* — 2013. — **60**. — P. 142-150.
 75. *Takai S., Jin D., Aritomi S.* et al. Powerful vascular protection by combining cilnidipine with valsartan in stroke-prone, spontaneously hypertensive rats // *Hypertens. Res.* — 2013. — **36**, № 4. — P. 342-348.
 76. *Taliyan R., Singh M., Lal Sharma P.* et al. Possible involvement of α 1-adrenergic receptor and KATP channels in cardioprotective effect of remote aortic preconditioning in isolated rat heart // *J. Cardiovasc. Dis. Res.* — 2010. — **1**, № 3. — P. 145-151.
 77. *Taylor R., Starnes J.* Reactive oxygen species are not a required trigger for exercise-induced late preconditioning in the rat heart // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* — 2012. — **303**, № 9. — P. R968-R974.
 78. *Testai L., Martelli A., Marino A.* et al. The activation of mitochondrial BK potassium channels contributes to the protective effects of naringenin against myocardial ischemia/reperfusion injury // *Biochem. Pharmacol.* — 2013. — **85**, № 11. — P. 1634-1643.
 79. *Traister A., Walsh M., Aafaqi S.* et al. Mutation in Integrin-Linked Kinase (ILK^{R211A}) and heat-shock protein 70 comprise a broadly cardioprotective complex // *PLoS One.* — 2013. — **8**, № 11. — e77331.
 80. *Van Allen N., Krafft P. R., Leitzke A.* et al. The role of volatile anesthetics in cardioprotection: a systematic review // *Med. Gas Res.* — 2012. — **2**. — doi: 10.1186/2045-9912-2-22.
 81. *Van der Mieren G., Nevelsteen I., Vanderper A.* et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition and food restriction restore delayed preconditioning in diabetic mice // *Cardiovasc. Diabetol.* — 2013. — **12**. — doi: 10.1186/1475-2840-12-36.
 82. *Vassalli G., Milano G., Moccetti T.* Role of nitrogen-activated protein kinases in myocardial ischemia-reperfusion injury during heart transplantation // *J. Transplant.* — 2012. — doi: 10.1155/2012/928954.
 83. *Veighey K., MacAllister R.* Clinical applications of remote ischemic preconditioning // *Cardiol. Res. Pract.* — 2012. — doi: 10.1155/2012/620681.
 84. *Vinokur V., Berenshtein E., Bulvik B.* et al. The bitter fate of the sweet heart: Impairment of iron homeostasis in diabetic heart leads to failure in myocardial protection by preconditioning // *PLoS One.* — 2013. — **8**, № 5. — e62948.
 85. *Wang J. A., He A., Hu X.* et al. Anoxic preconditioning: a way to enhance the cardioprotection of mesenchymal stem cells // *Int. J. Cardiol.* — 2009. — **133**. — P. 410-412.
 86. *Wang W. Z., Jones A. W., Wang M.* Preconditioning with soluble guanylate cyclase activation prevents postischemic inflammation and reduces nitrate tolerance in heme oxygenase-1 knockout mice // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* — 2013. — **305**, № 4. — P. H521-H532.
 87. *Weerateerangkul P., Chattipakorn S., Chattipakorn N.* Roles of the nitric oxide signaling pathway in cardiac ischemic preconditioning against myocardial ischemia-reperfusion injury // *Med. Sci. Monit.* — 2011. — **17**, № 2. — P. RA44-RA52.
 88. *Wojtovich A., Nadtochiy S., Brookes P., Nehrke K.* Ischemic preconditioning: the role of mitochondria and aging // *Exp. Gerontol.* — 2012. — **47**, № 1. — P. 1-7.
 89. *Wojtovich A. P., Urciuoli W. R., Chatterjee S.* et al. Kir6.2 is not the mitochondrial KATP channel but is required for cardioprotection by ischemic preconditioning // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* — 2013. — **304**, № 11. — P. H1439-H1445.
 90. *Wojtovich A., Williams D., Karcz M.* et al. A novel mitochondrial K_{ATP} channel assay // *Circ. Res.* — 2010. — **106**, № 7. — P. 1190-1196.
 91. *Wu M., Huang Z., Xie H., Zhou Z.* Nicorandil in patients with acute myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention: A systematic review and meta-analysis // *PLoS One.* — 2013. — **8**, № 10. — e78231.
 92. *Wu X., He L., Cai Y.* et al. Induction of autophagy contributes to the myocardial protection of valsartan against ischemia-reperfusion injury // *Mol. Med. Rep.* — 2013. — **8**, № 6. — P. 1824-1830.
 93. *Xu Z. D., Jin M., He W. X.* Remifentanyl preconditioning lowers cardiac troponin I levels in patients undergoing off-pump coronary artery bypass graft surgery // *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao.* — 2009. — **29**. — P. 1554-1556.
 94. *Yamamoto H., Yamamoto F.* Myocardial protection in cardiac surgery: a historical review from the beginning to

- the current topics // *Gen. Thorac. Cardiovasc. Surg.* — 2013. — **61**, № 9. — P. 485-496.
95. *Zhao T. C., Du J., Zhuang S.* HDAC inhibition elicits myocardial protective effect through modulation of MKK3/Akt-1 // *PLoS One.* — 2013. — **8**, № 6. — e65474.
96. *Zhao Z. Q., Corvera J. S., Halkos M. E.* et al. Inhibition of myocardial injury by ischemic postconditioning during reperfusion: comparison with ischemic preconditioning // *Amer. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* — 2003. — **285**. — P. 579–588.

Одержано 25.02.2014

ПРЕКОНДИЦІОНУВАННЯ МІОКАРДА (обзор литературы)

М. А. Мохорт, Ю. Н. Кутовий

Государственное учреждение “Институт фармакологии и токсикологии НАМН Украины”,
03680 Киев

Проанализированы научные и клинические достижения в сфере preconditioning миокарда и перспективы будущих исследований. Preconditioning миокарда — явление повышения устойчивости миокарда к повреждениям, обусловленным длительным периодом ишемии-реперфузии. Механизмы preconditioning запускаются в ответ на краткие (до 5 мин) эпизоды ишемии-реперфузии (ишемическое preconditioning) или под действием химических соединений (фармакологическое preconditioning). Preconditioning миокарда является относительно новым (впервые описано *R. Lange* и соавт. в 1984 г.), но интенсивно изучаемым в настоящее время способом лечения и профилактики ишемической болезни сердца и инфаркта миокарда. Рассмотрены известные на сегодня виды preconditioning (ишемическое и фармакологическое, локальное и дистантное preconditioning), механизмы их реализации, преимущества и недостатки для практического применения. Кратко описан феномен postconditioning как явление, имеющее подобные к preconditioning пусковые механизмы и последствия. Особое внимание было уделено фармакологическому preconditioning как перспективному направлению исследования для профилактики и лечения заболеваний сердца. Представлены результаты исследований некоторых лекарственных препаратов — таких, как никорандил, аденозин и кромакалим. Примеры клинических испытаний этих соединений демонстрируют их потенциал в лечении заболеваний сердца и указывают на необходимость дальнейшей работы по совершенствованию, модификации и поиску новых соединений, активирующих внутренние кардиопротекторные механизмы, повышающие устойчивость сердечной мышцы к инфаркту и ишемическим повреждениям.

PRECONDITIONING OF THE MYOCARDIUM (review of literature)

M. A. Mokhort, I. M. Kutovyii

State Institution “Institute of Pharmacology and Toxicology NAMS Ukraine”, 03680 Kyiv

Analyzed were scientific and clinical advances in myocardium preconditioning and prospects of further studies. Myocardium preconditioning is a phenomenon of increasing heart stability to damage induced by prolonged ischemia-reperfusion period. Mechanisms of preconditioning are triggered in response to a series of short-term (up to 5 min.) ischemia-reperfusion cycles (ischemic preconditioning) or effect of chemical compounds (pharmacological preconditioning). Myocardium preconditioning is a relatively new method of prevention and treatment of the ischemic heart disease and myocardial infarction (originally described in 1984 by *R. Lange* et al.); currently the method is being developed intensively. Reviewed are currently known types of preconditioning (ischemic and pharmacological, local and distant preconditioning), mechanisms of their realization, advantages and disadvantages for practical use. Described in brief is the phenomenon of postconditioning as the one having preconditioning-like triggering mechanisms and consequences.

Particular attention has been paid to pharmacological preconditioning as a prospective field of study to prevent and treat cardiac disorders. Presented are the results of study of some medicinal products (such as nicorandil, adenosine and cromakalim). The results of clinical trials of these compounds showed their potential in treating heart diseases and importance of further studies aimed at their improvement, modification and search for novel drugs capable of activating internal cardioprotecting mechanisms which would increase stability of the myocardium to infarction and ischemic injury.