

ISSN 2225-6016

ВЕСТНИК

*Смоленской государственной
медицинской академии*

Том 19, №2

2020



ОБЗОРЫ

УДК 615.035.4

14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология

DOI: 10.37903/vsgma.2020:2.6

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАНИЕ: ВОЗМОЖНОСТИ И ПЕРСПЕКТИВЫ

© Новиков В.Е., Левченкова О.С., Пожилова Е.В.

Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28

Цель. Анализ эффективности фармакологического прекондиционирования, как способа формирования толерантности организма к последующей ишемии/гипоксии, оценка его потенциальных возможностей и перспектив клинического применения.

Методика. Сбор, систематизация и анализ современных данных научной литературы и результатов собственных исследований по соответствующей проблеме.

Результаты. Представлен обзор результатов экспериментальных и клинических исследований по изучению эффективности фармакологического прекондиционирования с подробным анализом прекондиционных возможностей фармакологических средств. Рассмотрены лекарственные средства, которые способны инициировать реакции метаболической адаптации организма и потенцировать эффект физических форм прекондиционирования путем воздействия на триггерный, сигнальный или эффекторный этапы прекондиционирования. Показано, что индукторами прекондиционирования могут выступать лекарственные вещества из разных фармакологических групп: средства для ингаляционного наркоза, опиоидные анальгетики, агонисты аденозиновых рецепторов, антагонисты возбуждающих аминокислот, активаторы АТФ-зависимых калиевых каналов митохондрий, ингибиторы митохондриальной поры, индукторы транскрипционных факторов, препараты эритропоэтина, биофлавоноиды, лекарственные средства с антигипоксическим действием. Приведены примеры успешного прекондиционирования с помощью фармакологических агентов. Обсуждаются перспективы применения фармакологического прекондиционирования в клинической практике при состояниях гипоксии и ишемии.

Заключение. Фармакологическое прекондиционирование, как способ формирования ишемической и гипоксической толерантности организма, является перспективным научным направлением в медицине. С помощью фармакологических средств возможно не только инициировать, но и потенцировать адаптивные реакции организма на воздействие гипоксии/ишемии. Это позволяет разрабатывать эффективные способы повышения устойчивости организма к гипоксии/ишемии путем оптимизации схем фармакологического прекондиционирования, фармакологического потенцирования физических форм прекондиционирования и комбинированного прекондиционирования. Разработка эффективных способов прекондиционирования с участием фармакологических средств существенно улучшит профилактику и лечение многих заболеваний, в генезе которых имеют место состояния гипоксии и ишемии.

Ключевые слова: прекондиционирование, фармакологическое прекондиционирование, антигипоксанты, гипоксия, ишемия

PHARMACOLOGICAL PRECONDITIONING: OPPORTUNITIES AND PROSPECTS

Novikov V.E., Levchenkova O.S., Pozhilova E.V.

*Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., 214019, Smolensk, Russia**Abstract*

Objective. Analysis of pharmacological preconditioning effectiveness as a method of an organism tolerance increase to subsequent ischemia/hypoxia, evaluation of its potential and prospects for clinical use.

Methods. Collection, systematization and analysis of current scientific research and results of own research about the problem.

Results. The review of the experimental and clinical studies on the effectiveness of pharmacological preconditioning with a detailed preconditioned ability analysis of pharmacological agents is presented. Drugs initiating endogenous metabolic adaptation and potentiating the effect of physical preconditioning by affecting the trigger, signal or effector stages of preconditioning are considered.

It is shown that drugs of different pharmacological groups such as agents for inhalation narcosis, opioid analgesics, agonists of adenosine receptors, antagonists of excitatory amino acids, activators of ATP-dependent mitochondrial potassium channels, mitochondrial pore inhibitors, inducers of the transcription factors, erythropoietin preparations, bioflavonoids, drugs with antihypoxic action can play the role of preconditioning inducers. Examples of successful preconditioning with pharmacological agents are given. The prospects of pharmacological preconditioning applied in clinical practice in hypoxia and ischemia are discussed.

Conclusion. Pharmacological preconditioning, as a method of increase of ischemic and hypoxic tolerance of an organism is a promising scientific direction in medicine. With the help of pharmacological agents it is possible not only to initiate, but also to potentiate endogenous adaptive reactions of an organism to the hypoxia/ischemia action. This allows to develop effective ways to increase the resistance to hypoxia/ischemia by optimizing the schemes of pharmacological preconditioning, pharmacological potentiation of physical forms of preconditioning and combined preconditioning. The development of effective methods of preconditioning with pharmacological agents will significantly improve the prevention and treatment of many diseases in pathogenesis of which there is hypoxia and ischemia.

Keywords: preconditioning, pharmacological preconditioning, antihypoxants, hypoxia, ischemia

Введение

Феномен прекоондиционирования как способ метаболической адаптации организма или отдельных его органов (миокарда, головного мозга и др.) к гипоксии и/или ишемии в последние годы активно изучается в экспериментальных и клинических исследованиях [7, 14, 53, 57].

Прекоондиционирование (ПреК) подразумевает повышение естественной (физиологической) резистентности организма к воздействию гипоксии/ишемии путем соответствующей тренировки (адаптации) к повреждающему фактору. В результате ПреК запускаются эндогенные механизмы адаптации организма к повреждающему фактору. Сегодня такой способ метаболической адаптации имеет не только глубокое научно-экспериментальное обоснование [9, 12, 15, 36], но и успешное применение в клинической практике в качестве способа профилактического и лечебного воздействия при ишемических поражениях [1, 8, 11]. Так, ишемическое прекоондиционирование применяется в качестве способа кардиопротекции в кардиохирургии [1]. Защитное действие ПреК показано на моделях ишемии головного мозга [20, 31].

Разработано несколько способов (методов) ПреК. Наиболее изучены способы гипоксического и ишемического (прямое и дистантное) ПреК, что позволило использовать их в клинической практике [18, 20]. Однако поиск оптимального способа ПреК продолжается. В научной литературе активно обсуждается возможность запуска физиологических механизмов адаптации к последующей ишемии/гипоксии с помощью различных фармакологических агентов [10, 11, 34, 46], в том числе лекарственных веществ, обладающих антигипоксическим действием и повышающих устойчивость организма к гипоксии/ишемии [16, 37, 49]. Такой подход обозначают как «фармакологическое прекоондиционирование» (ФармПреК). Он предполагает воздействие с помощью фармакологических агентов на основные физиологические звенья реакций адаптации организма к ишемии/гипоксии с целью инициации и/или продления эффекта ПреК. С практической точки зрения ФармПреК представляется более удобным и доступным способом метаболической адаптации организма к последующей гипоксии/ишемии в сравнении с физическими (ишемическим или гипоксическим) методами ПреК.

Целью работы явился анализ эффективности фармакологического прекоондиционирования, как способа формирования толерантности организма к последующей ишемии/гипоксии, оценка его потенциальных возможностей и перспектив клинического применения.

Возможности фармакологического прекоондиционирования

Способность некоторых лекарственных веществ повышать устойчивость организма к экстремальным факторам окружающей среды известна давно. Так, с этой целью до сих пор применяются психостимуляторы, обшетонизирующие средства, адаптогены. Но эти вещества влияют преимущественно на психическую деятельность и физическую выносливость. В настоящее время все больший научно-практический интерес вызывают лекарственные средства,

способные стимулировать процессы адаптации к гипоксии и ишемии. Открытие феномена прекодиционирования и механизмов его формирования, позволяет предполагать, что с помощью лекарственных средств можно запускать эндогенные адаптационные процессы точно так же, как с помощью предварительных гипоксических тренировок [29, 30, 36]. Такое предположение привело к тому, что эффективность различных способов ФармПреК стала активно изучаться в научных лабораториях и клинических условиях. Исследуются возможности ФармПреК в двух направлениях: индукция реакций адаптации и их потенцирование на различных этапах ПреК (триггерном, сигнальном, эффекторном). Прекодиционные свойства выявлены у лекарственных веществ из разных фармакологических групп, например, у ряда ингаляционных анестетиков, опиоидных анальгетиков, производных аденозина, эритропоэтина, активаторов калиевых каналов и др. Показана возможность ФармПреК с помощью мексидола, L-карнитина, флавоноидов и других веществ [3, 32, 63, 70].

Галогенсодержащие средства для ингаляционного наркоза, такие как изофлуран, севофлуран, десфлуран способствуют развитию эффекта ФармПреК миокарда [5]. Их эффективность показана как в эксперименте, так и в клинике, и заключается в уменьшении некроза миокарда, снижении уровня его маркеров, уменьшении числа реперфузионных аритмий. В механизме действия соединений продемонстрировано снижение поступления кальция в клетки, сохранение энергетических субстратов, предупреждение развития апоптоза, торможение окислительного стресса (увеличивается синтез антиоксидантных ферментов), активация митоКАТФ-каналов. Использование изофлурана в течение 2 ч. за сутки до ишемии приводит к стабилизации и накоплению гипоксией индуцированного фактора-1альфа (HIF-1 α), что может быть частично обусловлено сигнальным путем MAPK (митоген-активируемые киназы). Ингибирование фосфо-ERK1/2 (центральной MAP-киназы) частично отменяет индуцированное изофлураном накопление HIF-1 α и нейропротекцию. Изофлуран увеличивает уровень мРНК индуцибельной NO-синтазы [66, 67]. Для ксенона (относительно новое ингаляционное средство для наркоза) также показана возможность ПреК миокарда. Предварительное введение ксенона животным (три пятиминутных цикла вдыхания смеси 70% ксенона с 30% кислородом, чередующиеся с 5 минутной комбинацией азота и кислорода) уменьшает размер инфаркта миокарда, фосфорилирует протеинкиназу B и GSK-3 β , ингибирует открытие митохондриальной поры, сохраняет функции митохондрий [56]. Кардиопротекторное действие ксенона также продемонстрировано на изолированных митохондриях [68].

Наркотические анальгетики, действуя на опиоидные рецепторы кардиомиоцитов, способны уменьшать зону ишемического некроза миокарда, снижать в крови уровень маркера повреждения миокарда – MB-фракции креатинфосфокиназы. Такой эффект проявляет морфин (полный агонист опиоидных рецепторов), ремифентанил (селективный агонист мю-опиоидных рецепторов) и дельторфин II (селективный агонист дельта-рецепторов). Содержание энкефалинов увеличивается в миокарде при коротких эпизодах ишемии-реперфузии, т.е. при ишемическом ПреК. Это свидетельствует об участии опиоидной стресс-лимитирующей системы в процессах адаптации, а экзогенные опиоиды, возможно, являются триггерами ПреК. При использовании блокаторов дельта и каппа-опиоидных рецепторов положительное действие ишемического ПреК нивелируется. Агонисты мю-, дельта1-, дельта 2- и каппа1-опиоидных рецепторов имитируют кардиопротекторный эффект ПреК. Поэтому эндогенные опиоидные пептиды рассматриваются в качестве триггеров ПреК. Для морфина показана способность предупреждать реперфузионные повреждения сердца в клинике [21].

Одним из основных рецептор-зависимых триггеров ПреК является аденозин [36]. Поэтому препараты аденозина представляются перспективными лекарственными средствами с целью кардиопротекции, основанной на феномене ПреК [1]. Внутривенная инфузия или интракоронарное введение аденозина оказывают инфарктлимитирующий эффект и способствуют более полному восстановлению коронарного кровотока после чрескожного коронарного вмешательства наряду с тромболитической терапией [8]. Аденозин оказывает протекторные эффекты при ишемии только, если его применяют до реперфузии. Какие подтипы аденозиновых рецепторов (A1-, A2a- и A2b-рецепторы) следует активировать для повышения устойчивости сердца к реперфузионным повреждениям пока однозначно не установлено. Для аденозина характерен также гипотензивный эффект, что может быть недостатком для некоторых пациентов [21].

Определенные надежды эффективного ФармПреК связаны с активаторами калиевых каналов митохондрий (митоКАТФ-каналы) [32, 48]. Так установлено, что никорандил (2-никотиноиламидоэтилнитрат) оказывает эффект ФармПреК вследствие прямого действия на миокард за счет активации АТФ-зависимых калиевых каналов митохондрий. Будучи донатором NO и повышая его концентрацию, как рецептор-независимого триггера ПреК, никорандил улучшает микроциркуляцию в миокарде [52]. Никорандил может восстанавливать

кардиопротекторный эффект ПреК у больных с сахарным диабетом 2 типа и у пожилых пациентов с ИБС после коронарной ангиопластики. Кардиопротективные свойства никорандила частично обусловлены блокадой апоптоза, индуцированного стрессом эндоплазматического ретикулума (ЭПР-стрессом) через PI3K/Akt пути (PI3K – фосфатидилинозитол-3-киназа). Никорандил значительно снижает размер инфаркта миокарда, ингибирует апоптоз и ЭПР-стресс, вызванные ишемией-реперфузией. Данный кардиопротекторный эффект препарата не развивается при использовании туникамицина (индуктор ЭПР-стресса) и вортманинина (ингибитор некоторых фосфатидилинозитол-3-киназ) [74].

Природным метаболическим активатором митоКАТФ-каналов является уридин-5'-дифосфат (УДФ). В качестве веществ, предупреждающих развитие гипоксии, были предложены предшественники УДФ-уридин и уридин-5'-монофосфат (УМФ). В эксперименте продемонстрирована способность уридина и УМФ ограничивать зону инфаркта миокарда, нормализовывать содержание АТФ и креатинфосфата, соотношение антиокислительной/окислительной систем. Кардиопротекторные эффекты уридина и УМФ нивелируются в случае предварительного введения глибенкламида, что подтверждает важную роль митоКАТФ-каналов в защите миокарда от ишемии [22]. Изучаются и другие активаторы калиевых каналов, такие как диазоксид, миноксидил, пинацидил, иптакалин и пр. Например, активатор митоКАТФ-каналов иптакалин отличается тем, что обладает высокой способностью проникать через гемато-энцефалический барьер и действовать избирательно на сульфонилмочевинный рецептор SUR2-типа калиевых каналов митохондрий, не влияя на SUR-1 тип поджелудочной железы. Для иптакалина, взятого в качестве стимулятора ПреК, в эксперименте продемонстрирована нейропротекторная активность на модели гипобарического повреждения головного мозга у крыс [75].

Антагонисты возбуждающих аминокислот тоже показали эффективность при ФармПреК. Одним из механизмов защиты клеток, в частности, нейронов при ишемии-реперфузии служит повышение содержания тормозных нейротрансмиттеров с одновременным понижением уровня внеклеточного глутамата. Показано, структурный аналог глутамата L-теанин (гамма-глутамилэтиламид) конкурентно блокирует глутаматные рецепторы, преимущественно AMPA, в меньшей степени NMDA. Введение L-теанина в дозе 1 мг/кг за 30 мин. до транзиторной окклюзии средней мозговой артерии уменьшает размер некроза головного мозга крыс, оцениваемый через 48 ч. после операции и неврологический дефицит через сутки после операции. Однако сочетание теанина и гипобарической гипоксии («подъем на высоту» 5000 м в течение 90 мин., 3 дня подряд) не приводит к дальнейшему усилению нейропротекторного эффекта [2].

Возбуждающие аминокислоты и феномен эксайтотоксичности при ишемии головного мозга играют большую роль в формировании зоны некроза. Вместе с тем, некоторые фармакологические индукторы ишемического ПреК вызывают умеренную стимуляцию NMDA-рецепторов глутаматом, что, как полагают, приводит к адаптации кальциевых каналов и уменьшению кальциевой перегрузки во время последующей тяжелой ишемии. Кроме того, при стимуляции NMDA-рецепторов физиологическими концентрациями глутамата высвобождается мозговой нейротрофический фактор, активирующий тирозинкиназный каскад и ядерный транскрипционный фактор κB (NF- κB), повышается экспрессия цитопротекторных белков, участвующих в позднем периоде ПреК [58]. При избыточной активации NMDA-рецепторов для ослабления эксайтотоксичности в условиях ишемического ПреК головного мозга происходит усиленное высвобождение γ -аминомасляной кислоты (ГАМК) из нейронов, стимуляция ГАМК-А и ГАМК-В рецепторов, снижение поступления ионов кальция в постсинаптический нейрон и уменьшение высвобождения глутамата из пресинаптических окончаний [59].

В качестве средств фармакологического ПреК могут оказаться перспективными индукторы транскрипционных факторов. Активно рассматриваются возможности применения индукторов HIF-1 α , особенно при острой предсказуемой ишемии миокарда (операции на сердце, сосудах) или при трансплантации органов. Среди них выделяют ингибиторы деградации и инактивации HIF-1 α и активаторы транскрипции и трансляции HIF-1 α [28, 44].

Препятствуют протеасомной деградации HIF-1 α хелаторы железа, в частности, дефероксамин, что в итоге вызывает экспрессию генов, обеспечивающих выживание клетки в условиях гипоксии. Другой хелатор железа диметилксалилглицин (DMOG) в эксперименте проявил способность влиять на антиапоптотические пути, стимулировать неоангиогенез с повышением количества клеток-предшественников костного мозга. Кроме того, DMOG положительно влияет на функцию эндотелиального и мышечного слоя сосудов на моделях ишемии-реперфузии сосудов [51]. Ингибиторы HIF-пролилгидроксилаз, например, N-оксалил-2S-аланин, аналоги 2-оксоглутарата стабилизируют HIF-1 α белок. Перорально используемый ингибитор пролилгидроксилазы GSK360A проявил кардиопротекторное действие на модели ишемически-реперфузионных повреждений у мышей. Блокировать деградацию HIF-1 α можно с помощью некоторых пептидов,

например, PR 39 индуцирует HIF-1 α путем ингибирования протеасомной деградации [28]. Кроме того, для стабилизации HIF-1 α используются короткие интерферирующие РНК (siRNA), понижающие экспрессию специфических генов. В частности, в эксперименте показана эффективность использования коротких РНК для выключения экспрессии гена пролилгидроксилазы (siPHD), что увеличивает транскрипционную активность HIF. Внутривнутрибрюшинное введение siPHD2 мышам с ишемией-реперфузией миокарда обеспечивало улучшение роста сосудов в ишемизированных тканях [69].

Для активации HIF-1 α транскрипции и трансляции используются генноинженерные средства, например, введение животным HIF1 α /VP16 (вектор вируса герпеса) увеличивает ангиогенез и уменьшает размеры инфаркта миокарда в эксперименте. Экспрессия HIF1 α с использованием рекомбинантных аденовирусных векторов (например, AdCA5) защищает культуру кардиомиоцитов крыс от ишемически-реперфузионных повреждений. Данные результаты свидетельствуют о перспективности разработки на основе активаторов транскрипционного фактора HIF-1 лекарственных средств, инициирующих развитие ПреК, а, следовательно, предупреждающих развитие метаболических нарушений при ишемии-реперфузии [28].

Возможно использование препаратов эритропоэтина для стимуляции ПреК. Применение рекомбинантного эритропоэтина в субэритропоэтических дозах для ФармПреК повышало выживаемость ишемизированных тканей. Эффекторным звеном в механизме реализации действия в зоне ишемии для эритропоэтина называют митоK_{ATP} каналы и биосинтез оксида азота. Так, в экспериментах на крысах введение эритропоэтина достоверно ограничивало зону некроза миокарда левого желудочка на модели коронароокклюзионного инфаркта миокарда. Введение животным блокатора калиевых каналов глибенкламида, неселективного блокатора NO-синтазы N-нитро-L-аргинин метилэфира (L-NAME) и селективного блокатора индуцибельной NO-синтазы аминогуанидина устранило кардиопротекторное действие рекомбинантного эритропоэтина [4].

Эффекторные механизмы ПреК направлены, прежде всего, на нормализацию функции митохондрий [26, 36]. Одним из эффекторов заключительного этапа ПреК является митохондриальная пора. При состояниях ишемии отмечено повышение её проницаемости. В регуляции проницаемости митохондриальных мембран принимает участие киназа гликогенсинтаза-3бета (GSK-3 β). В случае блокады GSK-3 β митохондриальная пора не открывается, через нее не выходят митохондриальные проапоптотические белки, в результате чего предупреждается апоптоз клетки [17, 46, 64]. Вот почему сегодня пристальное внимание уделяется веществам, влияющим на активность киназы GSK-3 β , конечного фермента защитного киназного клеточного каскада, ингибирование которого приводит к торможению индукции митохондриальной поры.

Прямыми ингибиторами GSK-3 β являются соли лития. В последнее время интерес к солям лития возрос благодаря их способности оказывать нейро- и кардиопротекторное действие, в реализации которых одной из основных мишеней является киназа гликогенсинтазы-3бета. Однако узкая широта терапевтического действия солей лития ограничивает их применение в клинике. Тем не менее, профилактическое применение лития уменьшает объем инфаркта мозга в условиях его фокальной и глобальной ишемии. На модели ишемии мозга у крыс внутривнутрибрюшинное введение лития хлорида в дозе 3 ммоль/кг сразу после начала реперфузии уменьшало более чем в 2 раза зону ишемического поражения по данным магнитно-резонансной томографии и снижало неврологический дефицит. Проводится поиск оптимальных концентраций Li⁺ для лечения ишемических состояний с минимальным риском побочных и токсических эффектов [42]. В условиях экспериментальной ишемии почек у крыс изучено комбинированное использование лития хлорида с нитро-L-аргиномом (L-NAME, неселективный NOS ингибитор) и/или индометацином (неселективный ингибитор ЦОГ). ПреК с помощью лития хлорида (внутрибрюшинно за 30 мин. до ишемии) значительно снижало креатинин и мочевины в плазме крови, улучшало гистологическую картину в почках спустя 24 ч. после реперфузии. Предварительное введение L-NAME полностью отменяло нефропротекторный эффект лития. Индометацин напротив значительно усиливал нефропротекторное действие лития хлорида. Совместное применение L-NAME и индометацина полностью отменяло нефропротекторный эффект лития. Приведенные данные свидетельствуют об участии NO и ЦОГ-системы в реализации прекодиционных свойств препаратов лития. Способность лития увеличивать толерантность почечной ткани к ишемически/реперфузионным повреждениям предполагает возможность его применения при трансплантации почек [72]. Способность ингибировать GSK-3 β в экспериментах на животных показана для митохондриально-адресованного антиоксиданта SkQR1, который проявляет нейропротекторный эффект. Его введение до и после индукции фокальной ишемии головного мозга крыс достоверно снижает объем ишемического повреждения и вызывает восстановление неврологического дефицита. SkQR1 также повышает содержание эритропоэтина [73].

Фармакологическое ПреК возможно с помощью биофлавоноидов, например, резвератрола. Резвератрол играет роль внутриклеточного антиоксиданта, обладает противовоспалительным эффектом (снижает активность ФНО- α и С-реактивного белка в плазме крови). Он индуцирует NO-синтазы, ангиогенез, стимулирует экспрессию гена Sirtuin 1 (SIRT1). Показано, что активация SIRT1 способствует защите кардиомиоцитов от ишемических повреждений, достоверно снижая апоптоз кардиомиоцитов в сравнении с контролем. При помощи ПЦР-анализа было выявлено снижение экспрессии генов, отвечающих за выработку мозгового натрийуретического пептида, ядерного фактора NF- κ B2, тропонина и ФНО- α (фактор некроза опухоли альфа) кардиомиоцитами *in vitro*. По мнению авторов, такой эффект полифенола может быть использован в кардиохирургии для предотвращения ишемических повреждений миокарда [65]. Резвератрол участвует в активации сигнальных путей с участием NO, аденозин-монофосфат-активируемой киназы, митоген-активируемой протеинкиназы. Резвератрол-индуцированной нейропротекции способствует белок Nrf2, поддержание митохондриального сопряжения (тканевого дыхания и фосфорилирования) и экспрессия антиоксидантных ферментов [71]. Предполагается также, что резвератрол оказывает ФармПреК через ключевой коактиватор семейства ядерных рецепторов (PGC-1 α). При действии на транскрипционные факторы PGC-1 α стимулирует формирование митохондрий, повышает активность системы антиокислительной защиты и пр. [65].

Прекодиционные свойства отмечены и у других биофлавоноидов. Такие соединения как кверцетин, гесперидин, рутин, относящиеся к активаторам митохондриального ферментного комплекса I (МФК I), вводимые дважды за 36 часов до ишемии, значительно снижали зону ишемического инсульта у крыс на модели транзиторной окклюзии правой средней мозговой артерии. Повышение NO в сыворотке крови и индуцибельной NO-синтазы в головном мозге под действием флавоноидов выявлено в отсроченный период ПреК. Кверцетин в условиях нормоксии активирует HIF-1 в различных клеточных культурах, увеличивает экспрессию в них фактора роста эндотелия сосудов и глюкозного транспортера GLUT-1. Такое действие кверцетина объясняется блокадой аспарагинил гидроксиллазы, которая инактивирует HIF-1 α в условиях нормоксии [69].

Изучена возможность ПреК некоторыми лекарственными средствами с антигипоксическим действием. При этом отмечается, что цитопротекторные свойства антигипоксантов непрямого энергизирующего действия, которые являются корректорами нарушений транспорта и окисления жирных кислот, могут быть связаны именно со стимуляцией феномена ПреК. Так, для триметазида показано, что стволовые клетки на фоне его применения становились более устойчивыми к окислительному стрессу [1]. Кроме того, ПреК триметазидом обеспечивало дополнительную кардиопротекцию при операциях коронарного шунтирования у больных ИБС в условиях ишемического ПреК и фармакоологической кардиоплегии: наблюдалось снижение частоты развития послеоперационной острой сердечной недостаточности, снижение активности маркера повреждения миокарда (сердечного изофермента креатинфосфокиназы) в течение всего послеоперационного периода [41].

Антигипоксантом непрямого энергизирующего действия является также милдронат (мельдоний), который способствует переключению метаболизма со свободных жирных кислот как субстратов на окисление глюкозы. Милдронат увеличивает в организме уровень гамма-бутиробетаина, который может индуцировать образование одного из триггеров ПреК-NO [23]. Милдронат оказывает кардиопротекторное действие при ишемии-реперфузии миокарда. При блокаде NO-синтазы, а также АТФ-зависимых калиевых каналов противоишемические эффекты милдроната устраняются. Эффект ФармПреК установлен для L-карнитина на модели изолированного сердца крыс при его ишемии-реперфузии. Перфузию сердца L-карнитином проводили за 15 минут до ишемии и через 10 мин от ее начала [70]. Выявлен дозозависимый кардиопротекторный эффект, выражающийся в снижении размеров инфаркта миокарда и улучшении функций левого желудочка после реперфузии, снижении содержания гликогена и лактата в левом желудочке во время ишемии в сравнении с контролем.

Антигипоксант убихинон (коэнзим Q10) проявляет свойства ингибитора открытия митохондриальной поры в миокарде животных в условиях ишемии-реперфузии. В экспериментах КоQ10 оказывал протекторное действие относительно кальций-индуцированного набухания митохондрий, эффект был более выражен в условиях угнетения функционирования дыхательной цепи. Предполагается, что в структуре самой поры содержатся убихинон-связывающие участки, регулируемые дыхательной цепью митохондрий. Механизм протекторного действия КоQ10 может ещё заключаться в структурной перестройке компонентов-белков, входящих в состав митохондриальной поры. Таким образом, убихинон может оказывать своё антигипоксическое действие не только потому, что является кофактором в дыхательной цепи, но за счет того, что обладает свойствами ингибитора митохондриальной поры [29]. Дозозависимый эффект ПреК установлен для производных 3-гидроксипиридина [3]. Внутривенная инфузия 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцината (мексидола) в дозе 50 мг/кг перед началом ишемии

(коронароокклюзионный инфаркт миокарда) достоверно уменьшает размер инфаркта и уровень тропонина I. В дозе 100 мг/кг наблюдается, напротив, тенденция к увеличению размера инфаркта и повышению уровня маркеров повреждения миокарда. Такая инверсия защитного эффекта показана в эксперименте и для эмоксипина. При внутривенном введении в ходе ишемии и после нее в дозе 10 мг/кг препарат обеспечивает достоверный инфаркт-лимитирующий эффект, оцениваемый по уровню креатинфосфокиназы в плазме крови и размеру инфаркта. Увеличение дозы эмоксипина до 40 мг/кг уже не сопровождается достоверным ограничением размера инфаркта [3].

Перспективы фармакологического прекондиционирования

Анализ многочисленных данных литературы и собственных результатов исследований свидетельствует о том, что использование фармакологических препаратов для инициации феномена ПреК позволяет существенно улучшить профилактику и лечение ишемических состояний, прежде всего, ишемической болезни сердца и ишемического инсульта [11, 27]. Фармакологическое ПреК имеет определенные преимущества перед физическими методами ПреК (гипоксическим, ишемическим), а перспективы его клинического применения более предсказуемы. С помощью лекарственных препаратов, возможно, воздействовать на какой-либо конкретный этап ПреК (триггерный, сигнальный, эффекторный) и стимулировать его развитие, в отличие от физических форм ПреК, которые иницируют последовательно все этапы. Более того, ФармПреК позволяет избирательно воздействовать на определенные рецептор-зависимые или рецептор-независимые мишени ПреК, в том числе такие клеточные мишени как HIF-1 α , GSK-3 β , NO-синтаза, митохондриальные мишени. Однако и у ФармПреК есть свои проблемные вопросы, требующие научного обоснования. Даже подходы к воспроизведению феномена ПреК с помощью фармакологических средств, как и трактовка самого термина «фармакологическое прекондиционирование», в научной литературе существенно различаются, что затрудняет сопоставление результатов различных авторов, их обобщение и клиническое внедрение.

Идея использовать в качестве инициаторов феномена ПреК различные химические соединения и фармакологические вещества появилась ещё в 90-е годы прошлого века и до сих пор обсуждается в литературе [62]. Несомненно, говорить о фармакологическом ПреК можно, когда используются вещества, способные имитировать гипоксию, являясь своего рода гипоксантами. Их применение, по сути, аналогично гипоксическим тренировкам. Например, химически индуцированная гипоксическая толерантность или толерантность к ишемическому инсульту может быть достигнута путем дозированного ингибирования некоторыми веществами различных митохондриальных ферментных комплексов (так, изофлуран ингибирует МФК-I, 3-нитропропионовая кислота-обратимый ингибитор МФК-II). В результате такого действия веществ угнетается окислительное фосфорилирование в митохондриях, формируется тканевая гипоксия, что приводит к выбросу индукторов (триггеров) гипоксического ПреК. Вместе с тем, такой вариант химического (фармакологического) прекондиционирования не может получить должного развития, т.к. является чрезвычайно рискованным воздействием для организма и его клинические перспективы представляются сомнительными.

В литературе приводятся примеры подобного ФармПреК, когда использовались вещества, способные имитировать гипоксию, стабилизировать HIF-1 в условиях нормоксии, например, дефероксамин или кобальта хлорид, использующийся в культуральных средах для создания условий гипоксии *in vitro*. В собственной работе, изучая соединение кобальта (кобазол) в экспериментах с ПреК, мы убедились, что его применение результативно повышает толерантность организма к последующей гипоксии и ишемии, потенцирует гипоксическое ПреК, однако состояние животных (неврологический статус, поведенческие тесты) остается тяжелым [13].

В настоящее время сформировалось и активно развивается другое направление фармакологического ПреК. Оно отличается от классического способа ПреК. Лекарственные вещества не имитируют состояние гипоксии, они активируют механизмы срочной и долговременной адаптации клетки к гипоксии путем непосредственного воздействия на основные мишени и реакции клеточной адаптации. В большинстве случаев такого ФармПреК механизмы действия лекарственных средств реализуются через известные для различных этапов феномена ПреК мишени, как, например, аденозиновые, опиоидные и другие рецепторы, различные протеинкиназы, транскрипционные факторы, например, уже упомянутый выше HIF-1 α , митохондриальные АТФ-зависимые калиевые каналы, NO-синтазы, митохондриальные поры и др. [6, 33, 35, 45, 47, 60, 61]. Насколько правильно такой защитный эффект лекарственных веществ относить к фармакологическому ПреК остается открытым вопросом. Возможно, более правильно говорить о фармакологическом потенцировании реакций адаптации, тем более что такие лекарственные вещества потенцируют защитные эффекты гипоксического и ишемического ПреК.

В экспериментальных и клинических исследованиях показано протективное действие в отношении головного мозга, сердца, почек, печени и других тканей при профилактическом введении подобных лекарственных веществ в условиях ишемии соответствующих тканей [24, 25, 38, 39, 43, 50, 54].

Представленный способ ФармПреК, на наш взгляд, имеет более определенные клинические перспективы. Он сравнительно безопасен, позволяет избирательно воздействовать на механизмы адаптации, стимулировать процессы гипоксической толерантности на разных этапах ПреК, в том числе на сигнальном и эффекторном этапах, что особенно важно с практической точки зрения. Это дает возможность использовать данный способ в условиях уже имеющейся гипоксии/ишемии с целью потенцирования гипоксического (ишемического) ПреК. Такой подход не только объясняет возможность, но и делает целесообразным использование средств с антигипоксическим действием для моделирования эффектов ПреК, для потенцирования гипоксического ПреК. Привычные представления об антигипоксантах расширяются, повышаются возможности их успешного клинического применения. Например, было показано, что применение известного антигипоксанта мексидола (этилметилгидроксипиридина сукцината) в режиме прекондиционирования оказывает кардиопротективное действие при ишемии-реперфузии миокарда [3]. Механизм прекондиционного (антигипоксического) действия мексидола можно объяснить существованием сукцинатзависимой сигнальной регуляции адаптации к гипоксии и способностью сукцинатсодержащих препаратов повышать экспрессию гипоксией индуцированного фактора HIF-1 α [19]. Возможно, подобные мишени действия, в том числе активация HIF-1 α , имеют значение в реализации механизмов адаптации к гипоксии и для других антигипоксантов, что нашло подтверждение в собственных экспериментальных исследованиях при изучении прекондиционных свойств амтизола [12].

Более эффективно устойчивость организма к состояниям гипоксии/ишемии формируется при сочетанном применении антигипоксантов и умеренной гипоксии в режиме ПреК [14, 15]. Сочетание двух прекондиционирующих факторов (физического и фармакологического) принято называть «комбинированное ПреК». Только гипоксическое ПреК оказывает достаточно тяжелое воздействие на организм. Использование в качестве фармакологического компонента комбинированного ПреК средств с антигипоксическим действием позволяет не только потенцировать эффекты гипоксического ПреК и повышать устойчивость организма к последующей тяжелой гипоксии и/или ишемии, но и смягчать действие физического прекондиционирующего фактора [26, 31].

В этом плане заслуживает пристального внимания препарат амтизол (3,5-диамино-1,2,4-тиадиазол), продемонстрировавший достаточно высокие антигипоксические и прекондиционные свойства [27, 31]. Известно, что амтизол проявляет высокую эффективность при различных формах острой гипоксии. Препарат снижает потребность организма в кислороде, поскольку ослабляет дыхательный контроль в тканях, увеличивает степень сопряжения окисления с фосфорилированием в дыхательной цепи митохондрий. При гипоксии амтизол поддерживает уровень креатинфосфата, АТФ, АДФ и АМФ во внутренних органах на уровне нормоксических значений. Введение амтизола приводит к появлению в отростках нейронов многочисленных митохондрий около зоны синаптических контактов, что, вероятно, усиливает энергообеспечение и облегчает синаптическую передачу [26, 55]. Нами выявлена способность амтизола потенцировать эффект гипоксического ПреК. Сочетанное чередуемое использование амтизола и гипоксического фактора повышает продолжительность жизни мышей в условиях тяжелой гипобарической гипоксии как в ранний, так и в поздний периоды ПреК. Такая же комбинация, т.е. чередуемое использование амтизола в дозе 25 мг/кг и умеренной гипобарической гипоксии в течение 6 дней оказывает церебропротекторное действие при ишемии мозга, что проявляется увеличением выживаемости животных, уменьшением тяжести неврологического дефицита, положительной динамикой поведенческих реакций и наблюдается как в ранний (через 1 ч.), так и поздний (через 48 ч.) периоды моделирования ишемии [27].

Заключение

Фармакологическое прекондиционирование, как способ формирования ишемической и гипоксической толерантности организма, является перспективным научным направлением в медицине. Эффективность различных форм фармакологического ПреК достаточно высока и реализуется путем запуска эндогенных защитных ресурсов. Фармакологическое ПреК возможно с помощью лекарственных веществ из разных фармакологических групп и различного механизма действия, что объясняется многообразием метаболических путей и регуляторных факторов, принимающих участие в реакциях адаптации организма к воздействию гипоксии и ишемии. Сегодня фармакологическое ПреК уже используется в клинической практике. Вместе с тем, в

настоящее время не представляется возможным объективно оценить в сравнительном аспекте эффективность фармакологического ПреК. Сопоставить прекондиционную эффективность различных фармакологических средств довольно сложно в силу различия экспериментальных моделей ишемии и гипоксии, в ходе которых оценивается эффективность ПреК, а также разных критериев морфологической и функциональной оценки. Для соединений, подтвердивших свою эффективность в качестве прекондиционных стимулов, необходимо тщательное изучение зависимости скорости развития эффекта, его выраженности и продолжительности от дозы вводимого фармакологического индуктора и режима его применения. Использование с целью фармакологического ПреК веществ, способных имитировать гипоксию (например, ингибиторов функции митохондрий), является чрезвычайно рискованным воздействием для организма. Клинические перспективы такого варианта химического (фармакологического) прекондиционирования представляются сомнительными.

В настоящее время сформировалось и активно развивается другое направление фармакологического ПреК, которое можно рассматривать как фармакологическое потенцирование реакций адаптации. При нём лекарственные вещества не имитируют состояние гипоксии, но активируют механизмы срочной и долговременной адаптации клетки к гипоксии путем непосредственного воздействия на известные для феномена ПреК мишени (аденозиновые, опиоидные и другие рецепторы, протеинкиназы, NO-синтазы, транскрипционные факторы, митохондриальные мишени и др.). Такой способ фармакологического ПреК позволяет избирательно воздействовать на механизмы клеточной адаптации и стимулировать развитие гипоксической толерантности на разных этапах ПреК. Его возможно использовать в условиях уже имеющейся гипоксии/ишемии с целью потенцирования гипоксического (ишемического) ПреК. Такой подход делает целесообразным использование средств с антигипоксическим действием для моделирования эффектов ПреК, потенцирования гипоксического и ишемического ПреК. Огромный интерес в этом плане представляет изучение прекондиционных возможностей известных отечественных антигипоксантов (амтизола, мексидола и др.). Толерантность организма к состояниям гипоксии/ишемии более эффективно формируется при сочетанном применении антигипоксантов и умеренной гипоксии в режиме комбинированного ПреК. Использование в качестве фармакологического компонента комбинированного ПреК антигипоксантов позволяет не только потенцировать эффекты гипоксического ПреК (повышать устойчивость организма к последующей тяжелой гипоксии и/или ишемии), но и смягчать действие физического прекондиционирующего фактора. При выборе фармакологических компонентов комбинированного ПреК важно учитывать возможные взаимодействия лекарственных средств.

Таким образом, с помощью фармакологических средств возможно не только инициировать, но и потенцировать адаптивные реакции организма на воздействие гипоксии/ишемии, что позволяет разрабатывать различные способы фармакологического ПреК. Эффективное повышение устойчивости организма к гипоксии/ишемии может быть достигнуто путем оптимизации способов фармакологического прекондиционирования, фармакологического потенцирования физических форм прекондиционирования и комбинированного прекондиционирования. Разработка эффективных способов прекондиционирования с участием фармакологических средств представляет большую практическую значимость, так как способна существенно улучшить профилактику и лечение многих заболеваний, в генезе которых имеют место состояния гипоксии и ишемии.

Литература (references)

1. Ватутин Н.Т., Калинкина Н.В., Колесников В.С., Шевелек А.Н. Феномен прекондиционирования // Сердце: журнал для практикующих врачей. – 2013. – №4. – С. 199-207. [Vatutin N.T., Kalinkina N.V., Kolesnikov V.S., Shevelek A.N. *Serdtshe: zhurnal dlya praktikuyushhikh vrachej*. Heart: Journal for practicing Doctors'. – 2013. – N4. – P. 199-207. (in Russian)]
2. Власов Т.Д., Старков А.В., Старовойт А.В., Барковская А.А., Зухурова М.А. Гипоксическое и фармакологическое прекондиционирование как механизмы защиты при фокальной ишемии головного мозга крысы // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2010. – №3. – С. 84-89. [Vlasov T.D., Starkov A.V., Starovoit A.V., Barkovskaya A.A., Zakhurova M.A. *Regionarnoe krovoobrashhenie i mikrocirkulyaciya*. Regional blood circulation and microcirculation. – 2010. – N3. – P. 84-89. (in Russian)]
3. Галагудза М.М., Сыренский А.В., Власов Т.Д. и др. Эффекты изолированного и комбинированного использования этилметилгидроксипиридина сукцината и ишемического прекондиционирования на выраженность ишемического-реперфузионного повреждения миокарда у крыс // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2009. – Т.72, №3. – С. 22-26. [Galagudza M.M., Syrensky A.V., Vlasov T.D. et

- al. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya farmakologiya*. Russian Journal of Experimental and Clinical Pharmacology. – 2009. – V.72, N3. – P. 22-26. (in Russian)]
4. Даниленко Л.М. Применение рекомбинантного эритропоэтина и ресвератрола для фармакологической коррекции ишемических повреждений миокарда // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – №6. URL: www.science-education.ru/113-11089. [Danilenko L.M. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya*. Modern problems of science and education. – 2013. – N6. URL: www.science-education.ru/113-11089. (in Russian)]
 5. Задорожный М.В. Фармакологическое прекондиционирование миокарда во время операций аортокоронарного шунтирования: Автореф. дис. ...канд. мед. наук. – М., 2009. – 26 с. [Zadorozhny M.V. *Farmakologicheskoe prekondicionirovanie miokarda vo vremya operacij aortokoronarnogo shuntirovaniya (kand. dis.)*. Pharmacological preconditioning of the myocardium during aortocoronary bypass surgery (Author's Abstract of Candidate Thesis). – Moscow, 2009. – 26 p. (in Russian)]
 6. Зарубина И.В., Шабанов П.Д. От идеи С.П. Боткина о «предвоздействии» до феномена прекондиционирования. Перспективы применения феноменов ишемического и фармакологического прекондиционирования // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2016. – Т.14, №1. – С. 4-28. [Zarubina I.V., Shabanov P.D. *Obzory po klinicheskoi farmacologii i lekarstvennoi terapii*. Reviews in Clinical Pharmacology and Drug Therapy. – 2016. – V.14, N1. – P. 4-28. (in Russian)]
 7. Иванов К.П. Критический обзор механизмов прекондиционирования // Вестник РАМН. – 2013. – №4. – С. 58-62. [Ivanov K.P. *Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk*. Bulletin of the Russian Academy of medical Sciences. – 2013. – N4. – P. 58-62. (In Russian)]
 8. Карпова Э.С., Котельникова Е.В., Лямина Н.П. Ишемическое прекондиционирование и его кардиопротективный эффект в программах кардиореабилитации больных с ишемической болезнью сердца после чрескожных коронарных вмешательств // Российский кардиологический журнал. – 2012. – Т.96, №4. – С. 104-108. [Karpova E.S., Kotelnikova E.V., Lyamina N.P. *Rossiiskij kardiologicheskij zhurnal*. Russian Journal of cardiology. – 2012. – V.96, N4. – P. 104-108. (In Russian)]
 9. Левченкова О.С., Кулагин К.Н., Новиков В.Е. Церебропротективное действие фармакологического прекондиционирования при ишемии головного мозга // Вестник СГМА. – 2017. – Т.16, №2. – С. 15-21. [Levchenkova O.S., Kulagin K.N., Novikov V.E. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj meditsinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk state medical Academy. – 2017. – V.16, N2. – P. 15-21. (In Russian)]
 10. Левченкова О.С., Новиков В.Е. Антигипоксантами: возможные механизмы действия и клиническое применение // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2011. – Т.10, №4. – С. 43-57. [Levchenkova O.S., Novikov V.E. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj meditsinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk State Medical Academy. – 2011. – V.10, N4. – P. 43-57. (in Russian)]
 11. Левченкова О.С., Новиков В.Е. Возможности фармакологического прекондиционирования // Вестник РАМН. – 2016. – Т.71, №1. – С.16-24. [Levchenkova O.S., Novikov V.E. *Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk*. Bulletin of the Russian Academy of medical Sciences. – 2016. – V.71, N1. – P.16-24. (In Russian)]
 12. Левченкова О.С., Новиков В.Е., Абрамова Е.С., Феоктистова Ж.А. Сигнальный механизм протективного эффекта комбинированного прекондиционирования амтизолом и умеренной гипоксией // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2017. – Т.164, №9. – С. 298-301. [Levchenkova O.S., Novikov V.E., Abramova E.S., Feoktistova Zh.A. *Byulleten' ehksperimental'noj biologii i mediciny*. Bulletin of experimental biology and medicine. – 2017. – V.164, N9. – P. 298-301. (in Russian)]
 13. Левченкова О.С., Новиков В.Е., Кулагин К.Н. Комбинированное прекондиционирование с использованием тетра-(1-винилимидазол)кобальт дихлорида // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2017. – Т.15, №1. – С. 26-32. [Levchenkova O.S., Novikov V.E., Kulagin K.N. *Obzory po klinicheskoi farmacologii i lekarstvennoi terapii*. Reviews on clinical pharmacology and drug therapy. – 2017. – V.15, N1 – P. 26-32. (in Russian)]
 14. Левченкова О.С., Новиков В.Е., Кулагин К.Н., Понамарева Н.С. Влияние комбинированного фармакологического и гипоксического прекондиционирования на выживаемость животных и функциональную активность ЦНС при ишемии головного мозга // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2016. – Т.79, №6. – С. 3-8. [Levchenkova O.S., Novikov V.E., Kulagin K.N., Ponomareva N.S. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya farmakologiya*. Russian Journal of Experimental and Clinical Pharmacology. – 2016. – V.79, N6. – P. 3-8. (in Russian)]
 15. Левченкова О.С., Новиков В.Е., Парфенов Э.А., Кулагин К.Н. Нейропротективное действие антиоксидантов и умеренной гипоксии в режиме комбинированного прекондиционирования при ишемии головного мозга // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2016. – Т.162, №8. – С. 173-177. [Levchenkova O.S., Novikov V.E., Parfenov E.A., Kulagin K.N. *Byulleten' ehksperimental'noj biologii i mediciny*. Bulletin of experimental biology and medicine. – 2016. – V.162, N8. – P. 173-177. (in Russian)]
 16. Левченкова О.С., Новиков В.Е., Пожилова Е.В. Фармакодинамика и клиническое применение антигипоксантами // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2012. – Т.10. –

- №3. – С. 3-12. [Levchenkova O.S., Novikov V.E., Pozhilova E.V. *Obzory po klinicheskoi farmakologii i lekarstvennoi terapii*. Reviews on clinical pharmacology and drug therapy. – 2012. – V.10, N3 – P. 3-12. (in Russian)]
17. Левченкова О.С., Новиков В.Е., Пожилова Е.В. Митохондриальная пора как мишень фармакологического воздействия // Вестник СГМА. – 2014. – Т.13, №4. – С. 24-33. [Levchenkova O.S., Novikov V.E., Pozhilova E.V. *Vestnik Smolenskoï gosudarstvennoï meditsinskoi akademii*. Bulletin of the Smolensk state medical Academy. – 2014. – V.13, N4. – P. 24-33. (in Russian)]
 18. Лихванцев В.В., Мороз В.В., Гребенчиков О.А. и др. Ишемическое и фармакологическое прекондиционирование // Общая реаниматология. – 2012. – Т.8, №1. – С. 61-66. [Lihvancev V.V., Moroz V.V., Grebenchikov O.A. et al. *Obshchaya reanimatologiya*. General resuscitation. – 2012. – V.8, N1. – P. 61-66. (in Russian)]
 19. Лукьянова Л.Д., Кирова Ю.И., Германова Э.Л. Роль сукцината в регуляции срочной экспрессии HIF-1 α при гипоксии // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2017. – V.164, N9. – P. 273-279. [Luk'yanova L.D., Kirova YU.I., Gervanova E.L. *Byulleten' ehksperimental'noj biologii i mediciny*. Bulletin of experimental biology and medicine. – 2017. – V.164, N9. – P. 273-279. (in Russian)]
 20. Маслов Л.Н., Лишманов Ю.Б., Емельянова Т.В. и др. Гипоксическое прекондиционирование, как новый подход к профилактике ишемических и реперфузионных повреждений головного мозга и сердца // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2011. – Т.17, №3. – С. 27-36. [Maslov L.N., Lishmanov YU.B., Emel'yanova T.V. et al. *Angiologiya i sosudistaya hirurgiya*. Angiology and vascular surgery. – 2011. – V.17, N3. – P. 27-36. (in Russian)]
 21. Маслов Л.Н., Мрочек А.Г., Халиулин И.Г. и др. Перспективы применения агонистов аденозиновых и опиоидных рецепторов для предупреждения реперфузионных повреждений сердца. анализ экспериментальных и клинических данных // Вестник РАМН. – 2014. – №5-6. – С. 5-13. [Maslov L.N., Mrochek A.G., Haliulin I.G. et al. *Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk*. Bulletin of the Russian Academy of medical Sciences. – 2014. – N5-6. – P. 5-13. (in Russian)]
 22. Миронова Г.Д., Шигаева М.И., Гриценко Е.Н. и др. Особенности работы митохондриального АТФ-зависимого калиевого канала у животных с разной толерантностью к гипоксии до и после курсовой гипоксической тренировки // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2011. – №1. – С. 30-36. [Mironova G.D., Shigaeva M.I., Gritsenko E.N. et al. *Byulleten' ehksperimental'noj biologii i mediciny*. Bulletin of experimental biology and medicine. – 2011. – N1. – P. 30-36. (in Russian)]
 23. Михин В.П., Поздняков Ю.М., Хлебодаров Ф.Е., Кольцова О.Н. Милдронат в кардиологической практике-итоги, новые направления, перспективы // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2012. – Т.11, №1. – С. 95-102. [Mixin V.P., Pozdnyakov Yu.M., Xlebodarov F.E., Kol'czova O.N. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. Cardiovascular therapy and prevention. – 2012. – T.11, №1. – P. 95-102. (in Russian)]
 24. Новиков В.Е. Возможности фармакологической нейропротекции при черепно-мозговой травме // Психофармакология и биологическая наркология. – 2007. – Т.7, №2. – С. 1500-1509. [Novikov V.E. *Psihofarmakologiya i biologicheskaya narkologiya*. Psychopharmacology and biological narcology. – 2007. – V.7, N2. – P. 1500-1509. (In Russian)]
 25. Новиков В.Е., Климкина Е.И. Влияние гипоксена на морфо-функциональное состояние печени при экзогенной интоксикации // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2009. – Т.72, №5. – С. 43-45. [Novikov V.E., Klimrina E.I. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya farmakologiya*. Russian Journal of Experimental and Clinical Pharmacology. – 2009. – V.72, N5. – P. 3-8. (in Russian)]
 26. Новиков В.Е., Кулагин К.Н., Левченкова О.С., Понамарева Н.С. Влияние амтизола и умеренной гипоксии в режиме прекондиционирования на функцию митохондрий мозга в условиях нормоксии и ишемии головного мозга в эксперименте // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2019. – Т.82, №12. – С. 3-8. [Novikov V.E., Kulagin K.N., Levchenkova O.S., Ponomareva N.S. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya farmakologiya*. Russian Journal of Experimental and Clinical Pharmacology. – 2019. – V.82, N12. – P. 3-8. (in Russian)]
 27. Новиков В.Е., Левченкова О.С. Влияние амтизола на резистентность организма к острой гипоксии в поздний период прекондиционирования // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация – 2012. – Т.141, №22. – С. 130-134. [Novikov V.E., Levchenkova O.S. *Nauchnye ведомosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta*. *Medicina. Farmaciya*. Bulletin of Belgorod state University. – 2012. – V.141, N22. – P. 130-134. (in Russian)]
 28. Новиков В.Е., Левченкова О.С. Новые направления поиска лекарственных средств с антигипоксической активностью и мишени для их действия // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2013. – Т.76, №5. – С. 37-47. [Novikov V.E., Levchenkova O.S. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya farmakologiya*. Russian Journal of Experimental and Clinical Pharmacology. – 2013. – V.76, N5. – P. 37-47. (in Russian)]
 29. Новиков В.Е., Левченкова О.С. Митохондриальные мишени для фармакологической регуляции адаптации клетки к воздействию гипоксии // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной

- терапии. – 2014. – Т.12. – №2. – С. 28–35. [Novikov V.E., Levchenkova O.S. *Obzory po klinicheskoi farmacologii i lekarstvennoi terapii*. Reviews on clinical pharmacology and drug therapy. – 2014. – V.12, N2 – P. 28-35. (in Russian)]
30. Новиков В.Е., Левченкова О.С. Перспективы применения индукторов фактора адаптации к гипоксии в терапии ишемических заболеваний // Вестник уральской медицинской академической науки. – 2014. – Т.51, №5. – С.132-138. [Novikov V.E., Levchenkova O.S. *Vestnik ural'skoj medicinskoj akademicheskoi nauki*. Bulletin of the Ural medical academic science. – 2014. – V.51, N5. – P. 132-138. (in Russian)]
31. Новиков В.Е., Левченкова О.С., Климкина Е.И., Кулагин К.Н. Потенцирование антигипоксантами эффекта гипоксического preconditionирования // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2019. – Т.17, №1. – С. 37-44. [Novikov V.E., Levchenkova O.S., Klimkina E.I., Kulagin K.N. *Obzory po klinicheskoi farmacologii i lekarstvennoi terapii*. Reviews on clinical pharmacology and drug therapy. – 2019. – V.17, N1 – P. 37-44. (in Russian)]
32. Новиков В.Е., Левченкова О.С., Пожилова Е.В. Роль митохондриального АТФ-зависимого калиевого канала и его модуляторов в адаптации клетки к гипоксии // Вестник СГМА. – 2014. – Т.13, №2. – С. 48-54. [Novikov V.E., Levchenkova O.S., Pozhilova E.V. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoi meditsinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk state medical Academy. – 2014. – V.13, N2. – P. 48-54. (in Russian)]
33. Новиков В.Е., Левченкова О.С., Пожилова Е.В. Роль активных форм кислорода в физиологии и патологии клетки и их фармакологическая регуляция // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2014. – Т.12, №4. – С. 13-21. [Novikov V.E., Levchenkova O.S., Pozhilova E.V. *Obzory po klinicheskoi farmacologii i lekarstvennoi terapii*. Reviews on clinical pharmacology and drug therapy. – 2014. – V.12, N4. – P. 13-21. (in Russian)]
34. Новиков В.Е., Левченкова О.С., Пожилова Е.В. Митохондриальная синтаза оксида азота в механизмах клеточной адаптации и её фармакологическая регуляция // Вестник СГМА. – 2016. – Т.15, №1. – С. 14-22. [Novikov V.E., Levchenkova O.S., Pozhilova E.V. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoi meditsinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk state medical Academy. – 2016. – V.15, N1. – P. 14-22. (in Russian)]
35. Новиков В.Е., Левченкова О.С., Пожилова Е.В. Митохондриальная синтаза оксида азота и ее роль в механизмах адаптации клетки к гипоксии // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2016. – Т.14, №2. – С. 38-46. [Novikov V.E., Levchenkova O.S., Pozhilova E.V. *Obzory po klinicheskoi farmacologii i lekarstvennoi terapii*. Reviews on clinical pharmacology and drug therapy. – 2016. – V.14, N2. – P. 38-46. (in Russian)]
36. Новиков В.Е., Левченкова О.С., Пожилова Е.В. Preconditionирование как способ метаболической адаптации организма к состояниям гипоксии и ишемии // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2018. – Т.17, №1. – С. 69-79. [Novikov V.E., Levchenkova O.S., Pozhilova E.V. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoi meditsinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk state medical Academy. – 2018. – V.17, N1. – P. 69-79. (in Russian)]
37. Новиков В.Е., Лосенкова С.О. Фармакология производных 3-оксипиридина // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2004. – Т.3, №1. – С. 2-14. [Novikov V.E., Losenkova S.O. *Obzory po klinicheskoi farmacologii i lekarstvennoi terapii*. Reviews on Clinical Pharmacology and drug therapy. – 2004. – V.3, N1. – P. 2-14. (In Russian)]
38. Новиков В.Е., Маслова Н.Н. Влияние мексидола на течение посттравматической эпилепсии // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2003. – Т.66, №4. – С. 9-11. [Novikov V.E., Maslova N.N. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya farmakologiya*. Russian Journal of Experimental and Clinical Pharmacology. – 2003. – V.66, N4. – P. 9-11. (in Russian)]
39. Новиков В.Е., Понамарёва Н.С., Шабанов П.Д. Аминотиоловые антигипоксанта при травматическом отеке мозга. – Санкт-Петербург: Элби-СПб, 2008. – 176 с. [Novikov V.E., Ponomareva N.S., Shabanov P.D. *Aminotiоловые antigipoksanty pri travmaticheskom oteke mozga*. Aminothiol antihypoxants for traumatic cerebral edema. – Saint-Petersburg: Elbi-SPb, 2004. – 176 p. (in Russian)]
40. Новикова А.В., Пожилова Е.В., Новиков В.Е. Лекарственные взаимодействия в структуре осложнений фармакотерапии // Смоленский медицинский альманах. – 2018. – №3. – С. 14-17. [Novikova A.V., Pozhilova E.V., Novikov V.E. *Smolenskij medicinskij al'manax*. Smolensk medical almanac. – 2018. – N3. – P. 14-17. (in Russian)]
41. Пичугин В., Анцыгина Л., Кордатов П., Максимов А. Preconditionирование миокарда триметазидином при операциях коронарного шунтирования с искусственным кровообращением // Врач. – 2014. – №4. – С. 27-32. [Pichugin V., Ancygina L., Kordatov P., Maksimov A. *Vrach*. Doctor. – 2014. – N4. – P. 27-32. (in Russian)]
42. Плотников Е.Ю., Силачев Д.Н., Зорова Л.Д. и др. Соли лития-простые, но магические // Биохимия. – 2014. – Т.79, №8. – С. 932-943. [Plotnikov E.Yu., Silachev D.N., Zorova L.D. et al. *Bioximiya*. Biochemistry, – 2014. – V.79, N8. – P. 932-943. (in Russian)]
43. Пожилова Е.В., Евсеева О.А., Новиков В.Е., Евсеев А.В. Факторы адаптации к зубным протезам и возможности их фармакологической регуляции // Вестник Смоленской государственной медицинской

- академии. – 2016. – Т.15. – №3. – С. 101–108. [Pozhilova E.V., Evseeva O.A., Novikov V.E., Evseev A.V. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj meditsinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk state medical Academy. – 2016. – V.15, N3. – P. 101-108. (in Russian)]
44. Пожилова Е.В., Новиков В.Е. Роль фактора адаптации к гипоксии в развитии опухолей // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2015. – Т.14. – №3. – С. 16-20. [Pozhilova E.V., Novikov V.E. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj meditsinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk state medical Academy. – 2015. – V.14, N3. – P. 16-20. (in Russian)]
45. Пожилова Е.В., Новиков В.Е. Синтаза оксида азота и эндогенный оксид азота в физиологии и патологии клетки // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2015. – Т.14. – №4. – С. 35-41. [Pozhilova E.V., Novikov V.E. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj meditsinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk state medical Academy. – 2015. – V.14, N4. – P. 35-41. (in Russian)]
46. Пожилова Е.В., Новиков В.Е., Левченкова О.С. Регуляторная роль митохондриальной поры и возможности ее фармакологической модуляции // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2014. – Т.12, №3. – С. 13-19. [Pozhilova E.V., Novikov V.E., Levchenkova O.S. *Obzory po klinicheskoi farmacologii i lekarstvennoi terapii*. Reviews on clinical pharmacology and drug therapy. – 2014. – V.12, N3. – P. 13-19. (in Russian)]
47. Пожилова Е.В., Новиков В.Е., Левченкова О.С. Активные формы кислорода в физиологии и патологии клетки // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2015. – Т.14. – №2. – С. 13-22. [Pozhilova E.V., Novikov V.E., Levchenkova O.S. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj meditsinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk state medical Academy. – 2015. – V.14, N2. – P. 13-22. (in Russian)]
48. Пожилова Е.В., Новиков В.Е., Левченкова О.С. Митохондриальный АТФ-зависимый калиевый канал и его фармакологические модуляторы // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2016. – Т.14, №1. – С. 29-36. [Pozhilova E.V., Novikov V.E., Levchenkova O.S. *Obzory po klinicheskoi farmacologii i lekarstvennoi terapii*. Reviews on clinical pharmacology and drug therapy. – 2016. – V.14, N1. – P. 29-36. (in Russian)]
49. Пожилова Е.В., Новиков В.Е., Новикова А.В. Фармакодинамика и клиническое применение препаратов на основе гидроксипиридина // Вестник СГМА. – 2013. – Т.12, №3. – С. 56-66. [Pozhilova E.V., Novikov V.E., Novikova A.V. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj meditsinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk state medical Academy. – 2013. – V.12, N3. – P. 56-66. (in Russian)]
50. Пожилова Е.В., Новиков В.Е., Ураков А.Л. Возможности фармакологической регуляции процессов адаптации к стоматологическим конструкциям // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2017. – Т.15, №2. – С. 12-22. [Pozhilova E.V., Novikov V.E., Uraikov A.L. *Obzory po klinicheskoi farmacologii i lekarstvennoi terapii*. Reviews on clinical pharmacology and drug therapy. – 2017. – V.15, N2. – P. 12-22. (in Russian)]
51. Ратан Р.Р., Сиддик А., Аминова Д. и др. Моделирование ишемического прекондиционирования. Ингибирование пролилгидроксилазы и индуцируемый гипоксией фактор-1: новые мишени для терапии инсульта // Stroke. – 2005. – №7. – С. 87-92. [Ratan R.R., Siddik A., Aminova D. *Stroke*. – 2005. – N7. – P. 87-92. (in Russian)]
52. Ратманова А. Преко́ндиционирование миокарда: естественные механизмы кардиопротекции в норме и патологии // Medicine Review. – 2008. – Т.3, №3. – С. 27-37. [Ratmanova A. *Medicine Review*. – 2008. – V.3, N3. – P. 27-37. (in Russian)]
53. Самойлов М.О., Рыбникова Е.А., Чурилова А.В. Сигнальные молекулярные и гормональные механизмы формирования протективных эффектов гипоксического преко́ндиционирования // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2012. – №3. – С. 3-10. [Samojlov M.O., Rybnikova E.A., Churilova A.V. *Patologicheskaya fiziologiya i ehksperimental'naya terapiya*. Pathological physiology and experimental therapy. – 2013. – N3. – P. 3-10. (in Russian)]
54. Тургенева Л.Б., Новиков В.Е., Пожилова Е.В. Лечение воспалительных заболеваний пародонта мексидолом // Патогенез. – 2011. – Т.9, №3. – С. 67. [Turgeneva L.B., Novikov V.E., Pozhilova E.V. *Patogenez*. Pathogenesis. – 2011. – V.9, N3. – P. 67. (in Russian)]
55. Шабанов П.Д., Зарубина И.В., Новиков В.Е., Цыган В.Н. Метаболические корректоры гипоксии. – Санкт-Петербург: Издательство Военно-медицинской академии, 2010. – 912 с. [Shabanov P.D., Zarubina I.V., Novikov V.E., Cygan V.N. *Metabolicheskie korrektory` gipoksii*. Metabolic markers of hypoxia. – St. Petersburg: Publishing house of the Military medical Academy, 2010. – 912 p. (in Russian)]
56. Шишнева Е.В., Подоксенов Ю.К., Емельянова Т.В. и др. Оптимизация защиты головного мозга путем применения методики гипоксического преко́ндиционирования и анестезии ксеноном у кардиохирургических пациентов // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2010. – №3. – С. 40-44. [Shishneva E.V., Podoksenov Yu.K., Emel'yanova T.V. et al. *Patologiya krovoobrashheniya i kardioxirurgiyain*. Circulatory pathology and cardiac surgery. – 2010. – №3. – P. 40-44. (in Russian)]
57. Шляхто Е.В., Баранцевич Е.Р., Щербак Н.С., Галагудза М.М. Молекулярные механизмы формирования ишемической толерантности головного мозга. Часть 1 // Вестник РАМН. – 2012. – №6. – С. 42-50.

- [Shlyahto E.V., Barancevich E.R., Shcherbak N.S., Galagudza M.M. *Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk*. Bulletin of the Russian Academy of medical Sciences. – 2012. – N6. – P. 42-50. (In Russian)]
58. Шляхто Е.В., Баранцевич Е.Р., Щербак Н.С., Галагудза М.М. Молекулярные механизмы формирования ишемической толерантности головного мозга. Часть 2. // Вестник РАМН. – 2012. – №7. – С. 20-29. [Shlyahto E.V., Barancevich E.R., Shcherbak N.S., Galagudza M.M. *Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk*. Bulletin of the Russian Academy of medical Sciences. – 2012. – N7. – P. 20-29. (In Russian)]
59. Dave K.R., Lange-Asschenfeldt C., Raval A.P. et al. Ischemic preconditioning ameliorates excitotoxicity by shifting glutamate / gamma-aminobutyric acid release and biosynthesis // *Journal of Neuroscience Research*. – 2005. – V.82, N5. – P. 665-673.
60. Deryagin O.G., Gavrilova S.A., Gainutdinov K.L. et al. Molecular bases of brain preconditioning // *Frontiers in Neuroscience*. – 2017. – N11. – P. 427.
61. Esposito E., Desai R., Ji X., Lo E.H. Pharmacologic pre- and postconditioning for stroke: basic mechanisms and translational opportunity // *Brain Circulation*. – 2015. – V.1, N1. – P. 104-113.
62. Jin Z., Wu J., Yan L.-J. Chemical conditioning as an approach to ischemic stroke tolerance: mitochondria as the target // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2016. – V.17. – P. 351.
63. Ji-Yue Wen, Zhi-Wu Chen. Protective effect of pharmacological preconditioning of total flavones of abelmoschl manihot on cerebral ischemic reperfusion injury in rats // *The American Journal of Chinese Medicine*. – 2007. – V.35, N4. – P. 653-661.
64. Juhaszova M., Zorov D.B., Kim S.H. et al. Glycogen synthase kinase3 mediates convergence of protection signaling to inhibit the mitochondrial permeability transition pore // *Journal of Clinical Investigation*. – 2004. – V.113, N11. – P. 1535-1549.
65. Lan Tan, Jin-Tai Yu, Hua-Shi Guan. Resveratrol exerts pharmacological preconditioning by activating PGC-1 α // *Medical Hypotheses*. – 2008. – V.71, N5. – P. 664-667.
66. Li Q.F., Zhu Y.S., Jiang H. Isoflurane preconditioning activates HIF-1 α , iNOS and Erk1/2 and protects against oxygen-glucose deprivation neuronal injury // *Brain Research*. – 2008. – N15. – P. 26-35.
67. Mellidis K., Ordodi V., Galatou E. et al. Activation of prosurvival signaling pathways during the memory phase of volatile anesthetic preconditioning in human myocardium: a pilot study // *Molecular and Cellular Biochemistry*. – 2014. – V.388, N1-2. – P. 195-201.
68. Mio Y., Shim Y.H., Richards E. et al. Xenon preconditioning: the role of prosurvival signaling, mitochondrial permeability transition and bioenergetics in rats // *Anesthesia and Analgesia*. – 2009. – V.108, N3. – P. 858-866.
69. Nagle D.G., Zhou Yu-Dong. Natural Product-Derived Small Molecule Activators of Hypoxia-Inducible Factor-1 (HIF-1) // *Current Pharmaceutical Design*– 2006. – V.12, N21. – P. 2673-2688.
70. Najafi M., Javidnia A., Ghorbani-haghjo A. et al. Pharmacological preconditioning with L-carnitine: relevance to myocardial hemodynamic function and glycogen and lactate content // *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*. – 2010. – V.23, N3. – P. 250-255.
71. Narayanan S.V., Dave K.R., Saul I., Perez-Pinzon M.A. Resveratrol Preconditioning Protects Against Cerebral Ischemic Injury via Nuclear Erythroid 2-Related Factor 2 // *Stroke*. – 2015. – V.46, N6. – P. 1626-1632.
72. Saman Shafaat Talab, Azadeh Elmi, Hamed Emami, Behtash Ghazi Nezami. Protective effects of acute lithium preconditioning against renal ischemia/reperfusion injury in rat: Role of nitric oxide and cyclooxygenase systems // *European Journal of Pharmacology* – 2012. – V.681. – P. 94-99.
73. Silachev D., Pevzner I., Zorova L., Plotnikov E. New generation of penetrating cations as potential agents to treat ischemic stroke // *FEBS Journal*. – 2012. V.279. – P. 364-369.
74. Wu H., Ye M., Yang J. et al. Nicorandil protects the heart from ischemia/reperfusion injury by attenuating endoplasmic reticulum response-induced apoptosis through PI3K/Akt signaling pathway // *Cell Physiology and Biochemistry*. – 2015. – V.35. – P. 2320-2332.
75. Zhu HL, Luo WQ, Wang H. Iptakalim protects against hypoxic brain injury through multiple pathways associated with ATP-sensitive potassium channels // *Neuroscience*. – 2008. – V.157, N4. – P. 884-894.

Информация об авторах

Новиков Василий Егорович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: novikov.farm@yandex.ru

Левченкова Ольга Сергеевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: levchenkova-o@yandex.ru

Пожилова Елена Васильевна – ассистент кафедры ортопедической стоматологии с курсом ортодонтии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: elena-pozh2008@yandex.ru