

## ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАНИЕ ИШЕМИЧЕСКИХ ПОВРЕЖДЕНИЙ СЕТЧАТКИ

**А.А. АРУСТАМОВА**  
**М.В. ПОКРОВСКИЙ**  
**А.С. ШАБЕЛЬНИКОВА**  
**А.С. КАШУБА**  
**В.И. ЯКУШЕВ**

*Белгородский государственный  
национальный  
исследовательский университет*

*e-mail: anny\_87\_@mail.ru*

Принципиально новые возможности патогенетического лечения и профилактики ишемических состояний сетчатки открывает феномен фармакологического прекондиционирования. Выявление и применение фармакологических агентов, обладающих эффектом прекондиционирования, может явиться новым подходом в коррекции и профилактике ишемии сетчатки при различных системных заболеваниях.

Ключевые слова: ишемия сетчатки, фармакологическое прекондиционирование, никорандил, АТФ-зависимые калиевые каналы.

В последние годы отмечается рост ишемических заболеваний глаз, что связано с распространением таких системных заболеваний, как атеросклероз, гипертоническая болезнь, сахарный диабет. Ишемия сетчатки является ведущим звеном в патогенезе ряда сосудистых заболеваний глазного дна и может привести к инвалидизации. У пациентов с атеросклеротическими изменениями сердечно-сосудистой системы ишемия сетчатки развивается в 35% случаев; у пациентов с гипертонической болезнью – в 25% случаев [4].

Нестабильность и кратковременность эффекта при применении сосудорасширяющих препаратов в комплексе с другими лекарственными средствами и физиотерапевтическими методами лечения ишемии сетчатки привели к необходимости поиска более эффективных способов улучшения кровообращения в глазу [3]. Поэтому профилактика и коррекция ишемических заболеваний сетчатки является актуальной проблемой современной офтальмологии и фармакологии, которую можно решить с помощью фармакологического прекондиционирования. Суть фармакологического прекондиционирования состоит в активации эндогенных защитных механизмов, снижающих степень повреждения при последующем длительном ишемическом эпизоде [5].

Целью данного литературного обзора явилось изучение возможности использования фармакологического прекондиционирования при коррекции ишемических повреждений сетчатки.

Риск развития ишемических состояний глаза обусловлен анатомическими особенностями микроциркуляторного русла и в определенной мере зависит от степени развития коллатерального кровообращения [4, 8].

Можно выделить три патофизиологических звена в развитии сосудистых ишемических заболеваний глаза: нарушения центрального кровообращения (вызванные заболеваниями сердца, крупных сосудов и др.); нарушение органотканевого кровообращения (местное, регионарное, периферическое); нарушение кровообращения в сосудах микроциркуляторного русла [1, 9, 14].

В зонах ишемии и гипоксии начинают расти новые сосуды и рубцовая ткань по поверхности сетчатки и в глубь стекловидного тела, натягивая и сморщивая сетчатку, вызывая ее отслойку, приводящую к потере зрения. В настоящее время остановить этот процесс можно только хирургическим путем.

Оценивая данные литературы, касающиеся лечения ишемических заболеваний сетчатки, необходимо отметить, что в этой области продолжают поиски более эффективных вазоактивных лекарственных средств, позволяющих улучшить гемодинамику глаза и сохранить зрительные функции, в связи с чем высок интерес к изучению фармакологического прекондиционирования сетчатки.

Преко́ндиционирование – феномен, когда предварительное воздействие потенциально вредным стимулом напряжения может увеличить клеточную переносимость к последующим стимулам напряжения [38].

Ишемическое преко́ндиционирование (ИПК) впервые было описано Миггу и соавт. в 1986 г. [32]. Четыре коротких эпизода окклюзии коронарной артерии, перемежающиеся пятиминутными периодами реперфузии перед длительной (40 мин) окклюзией, уменьшали размер инфаркта миокарда на 70-80%. Исследования последних лет показали, что одного



эпизода преходящей ишемии необходимо и достаточно, чтобы вызвать прекондиционирование [34, 37, 41, 44, 45].

Теоретически, адаптация к ишемии может быть следствием как ишемического прекондиционирования, так и роста коллатерального кровотока. Факт, что ишемическое прекондиционирование не зависит от вовлечения коллатеральных кровеносных сосудов, подтверждается многочисленными исследованиями и тем, что во всех экспериментальных моделях без развитых коллатералей (крысы, свиньи, кролики) имеет место феномен ИПК [44].

Механизм ишемического прекондиционирования запускается через триггеры. В качестве триггеров рассматривают вещества, высвобождаемые в процессе ишемии (оксид азота, ацетилхолин, брадикинин, опиоиды, аденозин, норадренолин, свободные радикалы). В процесс, через вторичных биохимических «посредников» (мессенджеров), включаются сложные биохимические пути. Мессенджерами выступают внутриклеточные протеинкиназы, тирозинкиназы и митогенактивируемые протеинкиназы. Конечными эффекторными элементами, наиболее вероятно, являются АТФ-зависимые калиевые каналы (К+АТФ-каналы). Реализацию их защитного потенциала связывают с гиперполяризацией мембраны вследствие их открытия, активацией системы оксида азота, антиапоптотическими механизмами [20, 23]. Каналы этого типа располагаются на плазматической мембране нервных клеток, на внутренней мембране митохондрий, широко представлены в эндотелии и гладкомышечных клетках сосудов. Все их изоформы способны принимать участие в реализации защитного эффекта прекондиционирования. Однако в настоящее время большинство исследований направлено на изучение роли митохондриального и плазмаллельного пула К+АТФ-каналов [10, 33]. В ряде исследований в качестве эффектора также рассматривается протеинкиназа С. Другие исследователи склонны рассматривать этот цитокин в качестве медиатора в каскаде передачи сигнала для открытия К+АТФ-каналов, которые выполняют роль дистального медиатора либо эффектора [16, 17, 18, 51].

В 1993 году был открыт феномен дистантного ишемического прекондиционирования, при котором кратковременные эпизоды ишемии одного органа (почки, брыжейки и др.) повышают толерантность других органов к последующим тяжелым ишемическим эпизодам [15]. Свидетельством естественного механизма реализации эффекта прекондиционирования является система многоуровневого иерархического дублирования, включающая нейрогенный, гуморальный и внутриклеточный компоненты, связанные с дыханием в митохондриях [35]. Последнее указывает на существование универсальной «фармакологической мишени» для запуска феномена прекондиционирования.

Исследовано влияние ишемического прямого и дистантного прекондиционирования на микроциркуляцию в печени при ее глубокой ишемии и реперфузии в условиях блокады К+АТФ-каналов глибенкламидом. Выявлено, что прямое и дистантное прекондиционирование оказывает положительное влияние на показатели объемной микроциркуляции в печени при ишемии и реперфузии [2].

Прекондиционирование фармакологическими средствами выглядит предпочтительнее, так как технологически удобнее и лишено потенциальной опасности ишемических эпизодов для патологически измененных тканей [40]. Это привело к необходимости поиска агента, выделяющегося в ответ на ишемию и способного при экзогенном введении инициировать процесс без ишемии.

Известные в настоящее время препараты по механизму реализации прекондиционирующего эффекта делятся на несколько групп.

Препараты, открывающие К+АТФ-каналы (ОКК). Фактически все препараты для клинического использования, которые описаны как ОКК (никорандил, диазоксид, миноксидил), среди прочих показаний к применению имеют артериальную гипертензию. ОКК активируют К+АТФ-каналы в гладкомышечных клетках сосудов и кардиомиоцитов, что ведет к входу в клетку ионов калия и гиперполяризации мембраны, а это, в свою очередь, уменьшает приток кальция и сокращает продолжительность потенциала действия. Как следствие, развивается отрицательный инотропный эффект и вазодилатация [20].

Суммированы доказательства того, что открытие митохондриальных К+АТФ каналов действует как ведущий механизм в феномене прекондиционирования, индуцированного фармакологически.

Пинасидил можно рассматривать как полноценную альтернативу ИПК. Результаты одного исследования показали, что пинасидил защищает легочную ткань в течение тепловой ишемии при трансплантации легкого. Таким образом, удается избежать метаболических расстройств, часто наблюдаемых в случае применения традиционных гиперкалиемических составов. Авторы этого исследования сообщали о значительном улучшении функции трансплантата и снижении гистологического повреждения при защите с пинасидилом.

Фармакологическое прекондиционирование пинасидилом в отличие от ИПК не сопровождается активацией нового белкового синтеза на уровне транскрипции [49].

Существует много экспериментальных доказательств того, что предышемическое назначение аденозина задерживает скорость истощения АТФ, отодвигает время начала ишемической контрактуры, уменьшает миокардиальный стэннинг, увеличивает постишемическую миокардиальную энергетiku. Аденозин уменьшает размер инфаркта миокарда, в том числе на пожилом сердце, что не характерно для ИПК [30]. Полезные эффекты аденозина, введенного до ишемии, есть следствие прямых эффектов аденозина, оказываемых на кардиомиоцит.

Левосимендан («Симдакс», «Orion Pharma», Finland) может быть одним из самых многообещающих средств фармакологического прекондиционирования. Как сенсibilизатор миофиламентов к кальцию препарат дает положительный инотропный эффект без значимого роста потребности миокарда в кислороде [29]. Это лекарственное средство было одобрено более чем в 30 странах для лечения острой и декомпенсированной хронической сердечной недостаточности и в настоящее время тестируется для периперационного использования. Левосимендан, кроме того, открывает оба типа калиевых каналов (сарколеммальные K+АТФ каналов и митохондриальные K+АТФ каналов).

Препараты кальция могут использоваться для фармакологического прекондиционирования. В процессе кальциевого прекондиционирования задействованы K+АТФ каналы. Блокада кальциевых каналов верапамилом предотвращает развитие ИПК в эксперименте [50]. Вместе с тем использовать эту технологию в клинических условиях во время операции на сердце проблематично из-за инотропного влияния на миокард.

Есть предположения, что ингибиторы АПФ (ИАПФ) могут участвовать в формировании прекондиционирования. Вероятно, это связано с вмешательством препаратов этой группы в метаболизм брадикинина и блокадой деградации этого биогенного амина. Рост тканевых концентраций брадикинина, опознанного как триггер прекондиционирования, объясняет механизмы формирования защиты.

Брадикинин как средство прекондиционирования показал себя эффективным в экспериментальных исследованиях. В противоишемический механизм брадикинина вовлечены митохондриальные K+АТФ каналы [27]. Есть положительный опыт клинического использования препарата во время ангиопластики. Применение брадикинина (2,5 мкг/мин внутрикороноарно в течение 10 мин) вызывало прекондиционирование миокарда при отсутствии системных гемодинамических изменений, ослабляя выраженность ишемических проявлений после операции (динамика сегмента ST, региональная сократимость, частота приступов стенокардии) по сравнению с контрольной группой [21].

L-аргинин, прекурсор оксида азота, в экспериментальных исследованиях показал эффективность в плане усиления защиты миокарда ИПК, с уменьшением размеров инфаркта миокарда и сохранением функциональных возможностей миокарда в постишемическом периоде [42].

Дипиридамол (курантил) усиливает эффект ИПК и, возможно, сам способен активировать фармакологическое прекондиционирование. Механизм такого эффекта реализуется через активацию аденозиновых рецепторов. Являясь конкурентным ингибитором фермента аденозиндезаминазы, способствует аккумуляции аденозина непосредственно в миокарде [43]. Положительный эффект при использовании курантила возможен при условии низких доз, не вызывающих синдрома коронарного «обкрадывания».

В экспериментальных исследованиях показано, что системное использование глутамина индуцирует эффект отсроченного прекондиционирования сердца через повышение активности циклооксигеназы-2. Использование препарата в течение 3 дней до ишемии давало снижение объема некроза миокарда на 39% [48]. Клинических исследований эффектов прекондиционирования этого препарата не известно.

Эффекты фармакологического прекондиционирования на сетчатке лабораторных животных изучали при введении триметазида в дозе 3 мг/кг массы тела животного внутривнутрибрюшинно на модели ишемии сетчатки путем создания в течение 90 мин. повышенного внутриглазного давления. В данном исследовании показано, что триметазид оказывает благоприятное воздействие на сетчатку, ингибируя процесс перекисного окисления липидов и нивелируя гистопатологические изменения, связанные с ишемией-реперфузией [19].

Изучено действие E-64d, искусственного селективного ингибитора кальпаина, на синтез кальпаина и кальпастина в сетчатке глаза крысы после экспериментально вызванной ишемии-реперфузии (И/Р). И/Р вызывали повышением внутриглазного давления до 110 мм.рт.ст. в течение 1 часа. Толщину сетчатки и морфологические изменения определяли гистологически. Уровень синтеза m-кальпаина в сетчатке оценивали иммуногистохимически



и с помощью вестерн-блоттинга. Установлено, что E-64d уменьшает повреждающее действие И/Р на сетчатку [13].

Исследовано влияние диборнола на морфофункциональное строение сетчатки крыс при моделировании ишемии мозга. Эксперименты проведены на 30 белых половозрелых крысах – самках линии Wistar. Животные были разделены на 3 группы. Крысам первой группы воспроизводили тотальную транзиторную ишемию головного мозга (ИГМ) по методу W.A. Pulsineli [36]. За 1 сутки до моделирования тотальной транзиторной ИГМ у наркотизированных крыс производили термокоагуляцию обеих вертебральных артерий на уровне первого шейного позвонка. ИГМ воспроизводили под эфирным наркозом путем пережатия общих сонных артерий в течение 30 мин. Состоятельность модели оценивали по побледнению видимой части сосудистой оболочки глаза, расширению зрачков, развитию гипервентиляции. Реперфузию проводили снятием окклюдеров, после чего рану ушивали. Крысам второй группы вводили диборнол в дозе 100 мг/кг в течение 7 дней. Материалом исследования служили сетчатки крыс, изъятые после их умерщвления эфирным наркозом по завершении экспериментов. Исследования показали, что введение диборнола оказывает положительный эффект на гемодинамику сетчатки, ограничивая тромбообразование и способствуя сохранности открытых функционирующих сосудов [12].

Опубликованы результаты исследований, показывающие, что интравитреальное введение эритропоетина обладает защитным действием на ряд клеток сетчатки. В экспериментах показано улучшение ряда показателей жизнедеятельности слоя ганглиозных клеток в условиях гипоксии сетчатки. После интравитреального введения эритропоетин предотвращал развитие ишемических осложнений у животных и, вероятно, скоро может найти свое применение в лечении таких серьезных заболеваний глаза, как тромбозы сосудов сетчатки и оптическая нейропатия [31].

Изучены протективные эффекты вальпроевой кислоты на модели ишемии-реперфузии, вызванной повреждением сетчатки крыс. Ишемия сетчатки была вызвана резким повышением внутриглазного давления. Крысы были выведены на 6, 12, 24, 48 ч и 7 дней после реперфузии. Глазные яблоки были энуклеированы для гистопатологического исследования сетчатки. Использовали ретроградную маркировку ганглиозных клеток сетчатки. Выживаемость ганглиозных клеток сетчатки была проанализирована путем вычисления плотности. Показано, что вальпроевая кислота защищает сетчатку от ишемического повреждения [24].

Доказано, что резвератрол оказывает протективное действие при ишемии сетчатки, подавляя матриксную металлопротеиназу-9 и индуцибельную NO-синтазу и индуцируя гемоксигеназу 1 [28].

При анализе литературных и экспериментальных данных по фармакологическому прекондиционированию сетчатки, а также при патентном поиске сведений о применении никорандила для коррекции ишемических состояний сетчатки нами не обнаружено, что указывает на целесообразность изучения прекондиционирующих свойств никорандила на модели ишемии глаза.

В настоящее время при поиске новых лекарственных средств предпочтение отдается, прежде всего, лекарственным веществам, удовлетворяющим «правилам пяти» Липински, которое требует, чтобы вещество имело молекулярную массу не более 500 Да, липофильность  $\log P < 5$ , в молекуле было не более пяти доноров водородной связи и не более 10 атомов азота и кислорода. Если два или более правил не будут соблюдены, то существует большой риск низкой биодоступности потенциального фармакологического агента [5].

С нашей точки зрения, наиболее перспективным прекондиционирующим агентом для коррекции и профилактики ишемических повреждений сетчатки является никорандил, который удовлетворяет «правилам пяти» Липински. Прекондиционирующее действие никорандила изучено на печени, поджелудочной железе, кишечнике, нижней конечности, изолированном кожном лоскуте.

Никорандил является антиангинальным средством, открывает K+АТФ-каналы не только прямым воздействием, но и опосредованно, через активацию пути NO - цГМФ-зависимой протеинкиназы, за счёт чего в итоге наблюдается вазодилатирующий эффект [22].

Фармакологическое прекондиционирование никорандилом может рассматриваться как доступный и универсальный инструмент ишемического повреждения мягких тканей в хирургии. Никорандил оказывает выраженный цитопротекторный эффект на модели изолированного кожного лоскута на питающей ножке у крыс, причем никорандил эффективен в минимальной дозе, не имеющей побочных эффектов, характерных для препарата в обычной дозе. Эффект прекондиционирования никорандилом на модели изолированного кожного лоскута на питающей ножке сохраняется при блокаде АТФ-зависимых калиевых каналов глибенкламидом [6].

Фармакологическое прекондиционирование никорандилом в дозе 4 мг/кг проявило выраженное эндотелио- и кардиопротективное действие на модели L-NAME-индуцированного дефицита NO. Морфологические исследования обнаружили снижение развития мембранозной гломерулопатии, гипертрофии кардиомиоцитов и их некроза, деструктивных изменений эндотелия сосудов и признаков гипертрофии их стенок в почках и миокарде [11].

Для исследования биохимических механизмов прекондиционирования используются молекулярно-генетические методы (полимеразная цепная реакция (ПЦР), а также иммуноферментный анализ (ИФА).

Из литературных данных известно, что уровень белка Hsp1b, также известного как Hsp27, будет увеличиваться после ишемического прекондиционирования, возможно, как следствие повышения экспрессии Hif1a (фактора, индуцируемого гипоксией 1 альфа) [39, 47, 26, 46]. Hmx1 (гемоксигеназа 1) является чувствительным детектором ишемии [39]. После ишемического прекондиционирования сетчатки крыс ПЦР-анализ показал значительное увеличение экспрессии Hmx1 на 40%, 130% и 87% на 1, 3 и 6 час соответственно. При проведении ПЦР не обнаружено индуцированных ишемическим прекондиционированием изменений в экспрессии Hspa1a (Hsp70) или Hspsa (Hsp90) [25].

Для оценки функционального состояния сетчатки у лабораторных животных в настоящее время применяют электроретинографию. По окончании эксперимента глаза исследуют гистоморфологически на предмет обнаружения альтернативных изменений.

Учитывая данные литературы и экспериментальных исследований по фармакологическому прекондиционированию, можно предположить, что введение никорандила лабораторным крысам будет оказывать протективный эффект на сетчатке при ишемическом повреждении. Предполагаемый эффект можно подтвердить электроретинографическим, молекулярно-генетическими и гистоморфологическими методами.

Таким образом, анализ литературных данных указывает на актуальность изыскания новых, высокоэффективных средств для коррекции ишемических состояний глаза, поэтому перспективность изучения прекондиционирующих свойств никорандила на модели ишемии сетчатки очевидна. В этой связи необходимым условием является разработка комплекса методических подходов для объективной оценки фармакологической коррекции ишемических повреждений сетчатки.

### Литература

1. Алексеев, О.В. Микроциркуляторный гемостаз / О.В. Алексеев // Гемостаз. – М. : Медицина, 1981. – С. 419-460.
2. Алехин, С.А. Фармакологический анализ влияния прямого и дистантного прекондиционирования на микроциркуляцию в печеночной паренхиме в условиях ее ишемии и реперфузии / С.А. Алехин, М.В. Покровский, Д.И. Колмыков и др. // Материалы IV фармакологов России «Инновации в современной фармакологии». – М. : Фолиум, 2012. – С. 9.
3. Елисеева, Т.О. Методы лечения ишемических состояний зрительного нерва и сетчатки / Т.О. Елисеева, А.В. Свириин // РМЖ «Клиническая офтальмология». – 2002. – № 3. – С. 106-111.
4. Капнельсон, Л.А. Сосудистые заболевания глаз / Л.А. Капнельсон, Т.И. Форфонова, А.Я. Бунин. – М. : Медицина, 1990. – С. 120-272.
5. Колесник, И.М. Влияние дистантного прекондиционирования на выживаемость ишемизированных тканей / И.М. Колесник, М.В. Покровский, В.А. Лазаренко и др. // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2010. – Т. 3, № 3. – С. 214-217.
6. Колесник, И.М. Фармакологическое прекондиционирование никорандилом и миноксидилом – возможность применения в хирургии / И.М. Колесник, Д.А. Ефременкова, М.В. Покровский // Вестник ВолГМУ. Приложение (Материалы IV Всерос. науч.-практ. семинара молодых ученых с междунар. участием «Современные проблемы медицинской химии. Направленный поиск новых лекарственных средств»). – Волгоград : ВолГМУ, 2012. – С. 148.
7. Кубиньи, Г.В. поисках новых соединений-лидеров для создания лекарств / Г.В. Кубиньи // Российский химический журнал. – 2006. – Т. 1, № 2. – С. 5-17.
8. Либман, Е.С. Эпидемиологические аспекты инвалидности вследствие сосудистых поражений сетчатки / Е.С. Либман, Е.В. Шахова // Актуальные вопросы патологии глазного дна. – М. : Медицина, 1997. – С. 16-18.
9. Литвицкий, П.Ф. Патофизиология / П.Ф. Литвицкий. – М. : Медицина, 1995. – 751 с.
10. Самойленкова, Н.С. Роль АТФ-зависимых калиевых каналов в процессе гипоксического и ишемического прекондиционирования у крыс с фокальной ишемией мозга / Н.С. Самойленкова, С.А. Гаврилова, А.И. Дубина и др. // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2007. – № 6(4). – С. 68-77.
11. Старосельцева, О.А. Использование фармакологического прекондиционирования никорандилом для коррекции эндотелиальной дисфункции на модели L-NAME-индуцированного



дефицита оксида азота (экспериментальное исследование) : автореф. дис. ... канд. мед. наук / О.А. Старосельцева. – Курск, 2012. – С. 18.

12. Цой, Ю.Р. Влияние диборнола на морфофункциональное строение сетчатки крыс при моделировании ишемии мозга / Ю.Р. Цой // Всероссийская 69-я итоговая научная студенческая конференция, посвященная 200-летию со дня рождения Н.И. Пирогова (Томск, 11-13 мая 2010 г.) : сб. статей / под ред. В.В. Новицкого, Л.М. Огородовой. – Томск : Сиб. гос. мед. ун-т, 2010. – С. 376-378.

13. Чен, З. Угнетение синтеза кальпаина с помощью ингибитора E-64d в сетчатке глаза, подвергнутого ишемии/реперфузии / З. Чен // Молекулярная биология. – 2008. – Т. 42, № 2. – С. 258-264.

14. Чернух, А.М. Микроциркуляция / А.М. Чернух, П.Н. Александров, О.В. Алексеев. – М. : Медицина, 1975. – 456 с.

15. Botker, H.E. Remote ischaemic conditioning before hospital admission, as a complement to angioplasty, and effect on myocardial salvage in patients with acute myocardial infarction: a randomised trial / H.E. Botker, R. Kharbanda, M.R Schmidt // *The Lancet*. – 2010. – Vol. 375. – Iss. 9716. – P. 727-734.

16. Caiola, K. Use of Erythropoietin in Heart Failure Management *The Annals of Pharmacotherapy*. – 2004 – № 38(12). – P. 2145-2149.

17. Calvillo, L. Recombinant human erythropoietin protects the myocardium from ischemia-reperfusion injury and promotes beneficial remodeling / L. Calvillo, R. Latini, J. Kajstura et al. // *PNAS*. – 2003. – P. 4802-4806.

18. Chong, Z.Z. Erythropoietin is a novel vascular protectant through activation of Akt 1 and mitochondrial modulation of cysteine proteases / Z.Z. Chong, J.Q. Kang, K. Maiese // *Circ Res*. – 2002. – № 106. – P. 2973-2979.

19. Demir, T. Trimetazidine for prevention of induced ischemia and reperfusion of guinea pig retina / T. Demir, B. Turgut, I. Ozercan // *Clin Ophthalmol*. – 2010. – Feb. № 2(4). – P. 21-26.

20. Gross, G.J. Mitochondrial KATP channels: triggers or distal effectors of ischemic or pharmacologic preconditioning? / Gross G.J., Fryer R.M. // *Circ Res*. – 2000. – № 87. – P. 431-433.

21. Horie, H. Angiographically documented coronary steal phenomenon evoked by the intracoronary infusion of bradykinin / H.Horie, T.Matsumoto, M.Takahashi et al. // *Jpn Circ J*. – 2001. – Feb. № 65(2). – P. 123-125.

22. Horinaka, S. Use of nicorandil in cardiovascular disease and its optimization / S. Horinaka // *Drugs*. – 2011. – № 71(9). – P. 1105-1119.

23. Javadov, S.A. Ischemic preconditioning inhibits opening of mitochondrial permeability transition pores in the reperfused rat heart/ S.A. Javadov, S. Clarke, M. Das // *J Physiol* - 2003. - №549(2). – pp. 513-4.

24. Jehle, T. Erythropoietin protects retinal ganglion cells and visual function after ocular ischemia and optic nerve compression / W.Meschede, R.Dersch // *Ophthalmologie*. – 2010. – Apr. № 107(4). – P. 347-353.

25. Kamphuis, W. Global gene expression profiling of ischemic preconditioning in the rat retina/ W. Kamphuis, F. Dijk, S. van Soest, A.A.B. Bergen // *Molecular Vision*. 2007; 13:1020-1030.

26. Li, Y. Retinal preconditioning and the induction of heat-shock protein / Y. Li, S. Roth, M. Laser et al. // *Invest Ophthalmol Vis Sci*. – 2003. – № 44. – P. 1299-1304.

27. Liu, S.Q. Cardioprotective mechanisms activated in response to myocardial ischemia / S.Q.Liu, B.J.Tefft, D.Zhang et al. // *Mol Cell Biomech*. – 2011. – Dec. № 8(4). – P. 319-338.

28. Liu, X.Q. Resveratrol Mitigates Rat Retinal Ischemic Injury: The Roles of Matrix Metalloproteinase-9, Inducible Nitric Oxide, and Heme Oxygenase-1 / X.Q. Liu, B.J. Wu, W.H. Pan et al. // *J Ocul Pharmacol Ther*. – 2012. – Oct. № 17 [Epub ahead of print].

29. Malmberg, M. Intracoronary Levosimendan during Ischemia Prevents Myocardial Apoptosis / M. Malmberg, T. Vahasilta, A. Saraste // *Front Physiol*. – 2012. – № 3. – P. 17.

30. Modis, K. Adenosine and inosine exert cytoprotective effects in an in vitro model of liver ischemia-reperfusion injury / K. Modis, D. Gero, R. Stangl et al. // *Int J Mol Med*. – 2012. – Dec. [Epub ahead of print].

31. Mowat, F.M. Endogenous erythropoietin protects neuroretinal function in ischemic retinopathy / F.M. Mowat, F. Gonzalez, U.F. Luhmann et al. // *Am J Pathol*. – 2012. – Apr. № 180(4). – P. 1726-1739.

32. Murry, C.E. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium / C.E. Murry, R.B. Jennings, K.A. Reimer // *Circulation*. – 1986. – № 14. – P. 1124-1136.

33. Pain, T. Opening of mitochondrial K<sup>+</sup>ATP channels triggers the preconditioned state by generating free radicals/ T. Pain, X.-M. Yang, C.D. Critz et al. // *Circ Res*. – 2000. – № 87. – P. 460-466.

34. Post, H. Ischemic preconditioning. Experimental facts and clinical perspective / H. Post, G. Heusch // *Minerva Cardioangiolog*. – 2002. – № 50(6.) – P. 569-605.

35. Preconditioning and postconditioning: underlying mechanisms and clinical application / D.J. Hausenloy, D.M. Yellon // *Atherosclerosis*. – 2009. – № 204(2). – P. 334-341.

36. Pulsinelli, W. A new model of bilateral hemispheric ischemia in the unanesthetized rat / W.A. Pulsinelli, J.B. Brierley // *Stroke*. – 1979. – Vol. 10, №3. – P. 267-272.

37. Raffiee, P. Activation of protein kinases in chronically hypoxic infant human and rabbit hearts: role in cardioprotection/ P. Raffiee, Y. Shi, X. Kong, et al. // *Circulation*. – 2002. – № 106. – P. 239-245.

38. Rezkalla, S.H. Preconditioning in humans / S.H. Rezkalla, R.A. Kloner // *Heart Fail Rev*. – 2007. – № . – P. 201-206.

39. Roth, S. Endogenous neuroprotection in the retina / S. Roth // *Brain Res Bull*. – 2004. – № 62. – P. 461-466.

40. Sommer, C. Neuronal plasticity after ischemic preconditioning and TIA-like preconditioning ischemic periods / C. Sommer // *Acta Neuropathol*. – 2009. – May. № 117(5). – P. 511-523.

41. Stenzel-Poore, M.P. Preconditioning reprograms the response to ischemic injury and primes the emergence of unique endogenous neuroprotective phenotypes: a speculative synthesis / M.P. Stenzel-Poore, S.L. Stevens, J.S. King et al. // *Stroke*. – 2007. – № 38. – P. 680-685.
42. Taha, M.O. L-arginine in the ischemic phase protects against liver ischemia-reperfusion injury / M.O. Taha, A. Caricati-Neto, R.M. Ferreira et al. // *Acta Cir Bras*. – 2012. – Sep. № 27(9). – P. 616-623.
43. Todosiichuk, V.V. Effect of dipyridamole on the phenomenon of ischemic preconditioning in patients with ischemic heart disease during paired bicycle ergometer tests / V.V. Todosiichuk, V.A. Kuznetsov // *Kardiologiia*. – 2005. – № 45(9). – P. 23-25.
44. Tramontano, A.F. Erythropoietin protects cardiac myocytes from hypoxia-induced apoptosis through an Akt-dependent pathway / A.F. Tramontano, R. Muniyappa, A.D. Black et al. // *Biochem Biophys Res Commun*. – 2003. – № 308. – P. 990-994.
45. Valen, G. Signal transduction through nuclear factor kappa B in ischemia-reperfusion and heart failure / G. Valen // *Basic Res Cardiol*. – 2004. – № 99. – P. 1-7.
46. Whitlock, N.A. Heat shock protein 27 delays Ca<sup>2+</sup>-induced cell death in a caspase-dependent and -independent manner in rat retinal ganglion cells / N.A. Whitlock, K. Lindsey, N. Agarwal et al. // *Invest Ophthalmol Vis Sci*. – 2005. – № 46. – P. 1085-1091.
47. Whitlock, N.A. Hsp27 upregulation by HIF-1 signaling offers protection against retinal ischemia in rats / N.A. Whitlock, N. Agarwal, J.X. Ma et al. // *Invest Ophthalmol Vis Sci*. – 2005. – № 46. – P. 1092-1098.
48. Yan, H. Effects of glutamine treatment on myocardial damage and cardiac function in rats after severe burn injury / H. Yan, Y. Zhang, L. Wang et al. // *Int J Clin Exp Pathol*. – 2012. – № 5(7). – P. 651-659.
49. Yu, T. Protective effects of pinacidil hyperpolarizing cardioplegia on myocardial ischemia reperfusion injury by mitochondrial KATP channels / T. Yu, X.Y. Fu, X.K. Liu et al. // *Chin Med J*. 2011. – Dec. № 124(24). – P. 4205-4210.
50. Yui, H. Comparative effects of verapamil, nicardipine, and nitroglycerin on myocardial ischemia/reperfusion injury / H. Yui, U. Imaizumi, H. Beppu et al. // *Anesthesiol Res Pract*. – 2011. – № 2. – P. 52.
51. Zhu, Y. Long-term tolerance to retinal ischemia by repetitive hypoxic preconditioning: role of HIF-1 $\alpha$  and heme oxygenase-1 / Y. Zhu, Y. Zhang, B.A. Ojwang // *Investig Ophthalmol Visual Sci*. – 2007. – № 48. – P. 1735-1743.

## PHARMACOLOGICAL PRECONDITIONING OF ISCHEMIC DAMAGE OF THE RETINA

**A.A. ARUSTAMOVA**  
**M.V. POKROVSKY**  
**A.S. SHABELNIKOVA**  
**A.S. KASHUBA**  
**V.I. YAKUSHEV**

*Belgorod National  
Research University*

*e-mail: anny\_87\_@mail.ru*

Fundamentally new opportunities for pathogenetic treatment and prevention of ischemic damage of the retina reveals phenomenon of pharmacological preconditioning. Identification and use of pharmacological agents with the effect of preconditioning may be a new approach in the correction and prevention of ischemia of retina in various systemic diseases.

Keywords: retinal ischemia, pharmacological preconditioning, nicorandil, ATP-dependent potassium channels.