

NO в сигнальном каскаде фармакологического прекондиционирования при ишемии-реперфузии миокарда

Л.М. Даниленко, М.В. Покровский, Т.А. Денисюк, И.М. Колесник, С.А. Алехин

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего профессионального образования Национальный исследовательский университет «Белгородский государственный университет», 308015, Белгород, Россия

Резюме: Результаты последних исследований подтверждают роль NO в кардиопротекторном эффекте ишемического прекондиционирования (ИП). Влияние оксида азота при ишемической реперфузии, направленное на митохондрию, считается конечной целью кардиопротекции. При прекондиционировании путь начинается в мембране сарколеммы, а затем направляется в цитоплазму посредством множества каскадов энзимов, включая синтазу оксида азота (NOS), растворимую гуанилатциклазу (sGC) и протеинкиназу G (PKG). Таким образом, сигнал передается в митохондрии, где и происходит кардиопротекция. Доказано, что митохондрия осуществляет защиту сердца от ишемически-реперфузионных повреждений с помощью открытия митохондриальных АТФ-зависимых K⁺-каналов и с помощью преобразования пропускной способности митохондрии. Изучение данных фармакологических подходов может быть использовано при разработке стратегии кардиопротекции в клинике при ишемически-реперфузионных повреждениях миокарда.

Ключевые слова: оксид азота; ишемическое прекондиционирование; фармакологическое прекондиционирование; ишемически-реперфузионные повреждения; сердце.

Библиографическое описание: Даниленко ЛМ, Покровский МВ, Денисюк ТА, Колесник ИМ, Алехин СА. NO в сигнальном каскаде фармакологического прекондиционирования при ишемии-реперфузии миокарда. Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2015; (2): 40–44.

THE ROLE OF NO IN SIGNALING PATHWAY IN CARDIAC ISCHEMIC PRECONDITIONING AGAINST MYOCARDIAL ISCHEMIA-REPERFUSION INJURY

L.M. Danilenko, M.V. Pokrovskiy, T.A. Denysyuk, I.M. Kolesnik, S.A. Alekhin
Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Professional Education
«Belgorod State National Research University», 308015, Belgorod, Russia

Abstract: Many recent studies have confirmed the effect of NO and that its relative signaling pathway is important for preconditioning of the cardioprotective effect. Mitochondria as a target for the cardioprotective effects of nitric oxide in ischemia-reperfusion injury is considered to be the ultimate goal of cardioprotection. During preconditioning, signaling is initiated from the sarcolemmal membrane and then spread into the cytoplasm via many series of enzymes, including nitric oxide synthase (NOS), soluble guanylyl cyclase (sGC), and protein kinase G (PKG). As a result, the signal is transmitted into the mitochondria, where the cardioprotective effect occurs. It is now well established that mitochondria act to protect the heart against ischemia-reperfusion injury via the opening of the mitochondrial ATP-sensitive K⁺ channel and the inhibition of mitochondrial permeability transition. This knowledge may be useful in developing novel strategies for clinical cardioprotection from ischemia-reperfusion injury.

Key words: nitric oxide; ischemic preconditioning; ischemia-reperfusion injury; heart.

Bibliographic description: Danilenko LM, Pokrovskiy MV, Denysyuk TA, Kolesnik IM, Alekhin SA. The role of NO in signaling pathway in cardiac ischemic preconditioning against myocardial ischemia-reperfusion injury. Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products Bulletin 2015; (2): 40–44.

Острый инфаркт миокарда является одной из самых частых причин смерти во всем мире [1]. Прогрессирующие и необратимые повреждения сердца вследствие миокардиальной ишемии могут быть остановлены только незамедлительной реперфузией (возобновлением кровотока). Однако, помимо положительных эффектов реперфузии миокарда в отношении сохранения жизнеспособности миокарда, собственно реперфузия может оказывать и неблагоприятное воздействие, обозначаемое термином «реперфузионное повреждение» [2].

Необратимые реперфузионные повреждения определяют как повреждения, причиненные реперфузией после ишемического приступа, которые приводят к смерти и гибели клеток.

В связи с этим предупреждение и защита сердца от ишемии и реперфузионных повреждений являются одной из основных задач в кардиологии.

В числе таких воздействий, существенно повышающих толерантность миокарда к ишемическому и реперфузионному повреждению, находится феномен

ишемического прекондиционирования миокарда. Состояние прекондиционирования возникает после создания нескольких кратковременных эпизодов ишемии-реперфузии, предшествующих длительной ишемии (D. M. Yellon, J. M. Downey, 2003).

Значение источников NO при ишемически-реперфузионных повреждениях миокарда. Сведения о кардиозащитном эффекте оксида азота впервые были продемонстрированы в 1995 г. Williams et al. сообщили, что эндогенный оксид азота играет существенную роль в сокращении зоны повреждения инфарктом после 30-минутного периода ишемии и 120-минутного периода реперфузии в сердце кролика *in vivo* [3].

Оксид азота считается про-апоптическим фактором, когда он реагирует с супероксид-анионом до получения пероксинитрита [4]. Это может происходить вследствие миокардиальных повреждений при ишемически-реперфузионных состояниях, обнаруженных Woolfson et al. [17], которые также выяснили, что ингибиторы NO-синтазы (NOS) могут сокращать зону поражения ин-

фарктом в не прекондиционированных сердцах после ишемически-реперфузионных повреждений [5].

Кардиозащитный эффект оксида азота при ишемически-реперфузионных повреждениях был подтвержден Zhao et al. [6], когда ими было предположено, что монофосфорил-липид А (MLA) имеет эффект, схожий с эффектом ишемического прекондиционирования вследствие роста активности индуцибельной формы оксида азота (iNOS) после коронарной окклюзии и реперфузии в сердце кролика [6], роль iNOS в кардиопротекции при ишемически-реперфузионных повреждениях была подтверждена и при использовании аминоксиданина (AMG), специфического ингибитора iNOS. В группах, подверженных воздействию аминоксиданина или аминоксиданином совместно с монофосфорил-липидом А, площадь поражения инфарктом значительно возросла по сравнению с группами, подверженными воздействию только монофосфорил-липидом А и совсем не отличалась от показателей групп контроля [6]. Данные результаты предполагают, что при ингибировании iNOS кардиозащитный эффект монофосфорил-липидом А исчезает. В прекондиционированной модели сердца крысы, подверженного кардиостимуляции, N^G-нитро-L-аргинин (L-NNA), неспецифический ингибитор NOS, был увеличен выброс лактатдегидрогеназы, маркера гибели некротических клеток, из зоны ишемического поражения [7]. Было обнаружено, что L-NAME имеет способность блокировать кардиозащитный эффект агонистов аденозиновых рецепторов 5'-нетилкарбоксамидо-аденозина (NECA) или брадикинина в ишемически-реперфузированной модели сердца кролика. Prendes et al. продемонстрировали в 2007 году, что ишемическое прекондиционирование усиливает сократительную способность сердечной мышцы после глобальной ишемии и реперфузии в изолированном сердце крысы [8]; однако, эффект ишемического прекондиционирования исчезал при воздействии L-NAME [8]. Все эти исследования показали кардиозащитный эффект оксида азота при ишемически-реперфузионных повреждениях. Роль экзогенного оксида азота в кардиопротекции при ишемии была продемонстрирована Nakano et al. [9], которые выяснили, что S-нитрозо-N-ацетилпеницилламин (SNAP), донор оксида азота, который является источником экзогенного оксида азота, продемонстрировал способность имитировать эффект прекондиционирования, уменьшая зону повреждения инфарктом после длительного периода ишемической реперфузии без ишемического прекондиционирования, по сравнению с подобным воздействием без S-нитрозо-N-ацетилпеницилламина (SNAP). Исследование также показало, что протеинкиназа С (PKC) и свободные радикалы активных форм кислорода (ROS) играют значимую роль в кардиопротекции имитационного эффекта прекондиционирования экзогенного оксида азота.

Роль iNOS была озвучена в 2000 году [10], авторы обнаружили, что усиление выработки iNOS могло быть простимулировано 2-хлоро-N⁶-циклопентиладенозином (CCPA), аденозиновым агонистом A₁-рецепторов, в то время как этот эффект исчезал при воздействии 8-циклопентил-1,3-дипропилксантином (DPCPX), аденозиновым антагонистом A₁-рецепторов [10]. Было также выяснено, что 2-хлоро-N⁶-циклопентиладенозин способен уменьшать площадь поражения инфарктом после ишемической реперфузии, в то время как воздей-

ствии 8-циклопентил-1,3-дипропилксантин или S-methylisothiourea (SMT), специфический ингибитор iNOS отменяет этот эффект [10]. Результаты исследований Wang et al. в 2002 году подтвердили доминирующий эффект iNOS в прекондиционировании.

Также была исследована значимость eNOS для кардиопротекции при ишемически-реперфузионных повреждениях. Bell et al. сообщили, что площадь поражения инфарктом у мышей под действием эндотелиальной синтазы NO (eNOS) не отличалась от показателей диких мышей после ишемического прекондиционирования [12]. Это открытие соответствует исследованиям 2008 года Guo и коллег, которые сообщили, что и мыши под действием eNOS, и дикие мыши имели одинаковые показатели площади поражения инфарктом после ишемически-реперфузионных повреждений в непрекондиционированном состоянии [13]. В случае с мышами под действием eNOS эти выводы предполагают, что роль eNOS в прекондиционировании менее существенна, чем роль iNOS.

Известны кардиозащитные механизмы оксида азота вне cGMP/PKG-зависимого пути. Так как оксид азота способен изменять структуру протеина с помощью механизма, который называется S-нитросилация, некоторые недавние исследования показали кардиозащитный эффект оксида азота через этот механизм [14]. S-нитросилация происходит, когда оксид азота действует через пост-трансляционные изменения цистеин-тиолом протеинов, которые объединяются с ним для образования нитрозотиола (SNO), что приводит к изменениям протеиновых функций. Исследования Sun et al. в 2007 году показали, что под воздействием S-нитрозоглютамина (GSNO) (эндогенный источник оксида азота для S-нитросилации) площадь поражения инфарктом была меньше, чем в группе, не подвергавшейся воздействию после 20-минутной тотальной ишемии и 20 минут реперфузии в изолированных сердцах мышей [14]. Lin et al. в 2009 году на самках мышей после вариэктомии продемонстрировали, что 17β-эстрадиол (E2) и эстрогенный рецептор β-избирательного агониста 2,2-бис (4-гидроксифенил)-проприонитрит (DPN) уменьшили площадь поражения инфарктом в сердце после 20 минут ишемии и 30 минут реперфузии. Следовательно, S-нитросилация может стать одной из основных целей кардиопротекции при ишемически-реперфузионных повреждениях.

Оксид азота и интрамитохондриальная сигнализация ишемического прекондиционирования. В последнее время появляется все больше доказательств, демонстрирующих важность взаимосвязи оксида азота, свободных радикалов, активных форм кислорода и ишемического прекондиционирования. В 2003 году было обнаружено, что H₂O₂ и NO играют существенную роль прекондиционной кардиопротекции. Известно, что при блокаде митохондриальных АТФ-чувствительных калиевых каналов (mitoK_{ATP}), ингибитором 5-гидроксидеканоатом (5-HD) в прекондиционированной модели кардиозащитный эффект ишемического прекондиционирования исчезает, что предполагает важность митохондриального АТФ-чувствительного калиевого канала для кардиопротекции при ишемически-реперфузионных повреждениях. Последние исследования механизма ишемического прекондиционирования предполагают, что во время краткого эпизода ишемии из кардиомиоци-

тов высвобождаются 3 лиганда, при этом наблюдаются длительные эпизоды активности. Эти лиганды (брадикинин, эндогенный опиоид и аденозин) занимают соответствующие им G-протеин спаренные рецепторы (GPCRs), что приводит к активации фосфатидилинозитол 3-киназы (PI₃K) и серии фосфолипид-зависимой киназы (PDK) (рис 1). Фосфолипид-зависимая киназа приводит к фосфорилированию и активации протеинкиназы B, при этом она (протеинкиназа B) индуцирует дальнейшее фосфорилирование NOS, вследствие чего генерируется оксид азота. После этого растворимая гуанилилциклаза sGC, активированная оксидом азота, трансформирует гамма-глутамилтрансферазу в циклический гуанозин монофосфат (сGMP), конечной точкой, которой является активация PKG. На последнем этапе цитозольной сигнализации, PKG реагирует на митохондрии, что приводит к открытию mitoK_{ATP} [15]. Открытие этого канала приводит к ингибированию митохондриальных проводящих пор (mPTP), что приводит к защите митохондрии от повреждений при ишемии. Так, сGMP-зависимый механизм был представлен как главный путь для активации mitoK_{ATP} при фосфорилировании с помощью PKG.

Ишемическое preconditionирование индуцирует кардиомиоциты для высвобождения аденозина, брадикинина и эндогенного опиоида, которые занимают соответствующие им G-протеиновые парные рецепторы.

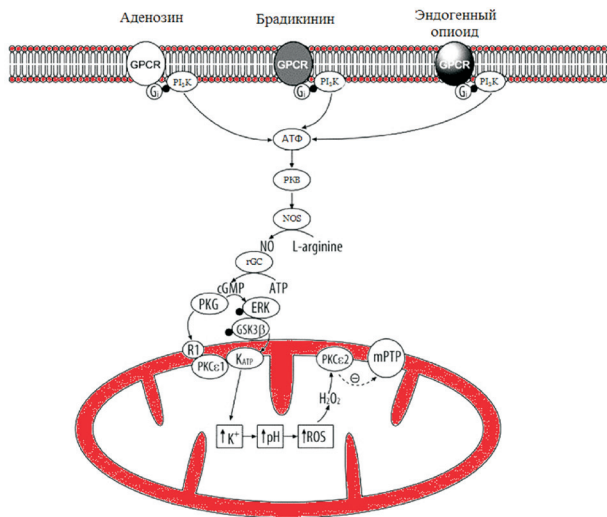


Рис. 1. Схема пути ишемического preconditionирования в кардиомиоците (Weerateerangkul P., Chattipakorn S., Chattipakorn N, 2011 [11])

Эти выводы предполагают наличие некой взаимосвязи оксида азота, митохондриального АТФ-чувствительного калиевого канала, увеличения активных форм кислорода, при которых производство свободных радикалов через открытие митохондриального АТФ-чувствительного калиевого канала активируется оксидом азота. Все появляющиеся доказательства выступают в поддержку гипотезы, что маршрут NO-сGMP-PKG приводит к открытию митохондриального АТФ-чувствительного калиевого канала. В этом маршруте PKG предполагается как последний этап сигнального процесса перед вовлечением митохондрии (рис. 1).

Кардиопротективные эффекты фармакологического preconditionирования с влиянием на систему синте-

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

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

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

Публикаций, посвященных применению 3-(2,2,2-триметилгидразиния) пропионата при сердечно-сосудистых заболеваниях в литературе достаточно (Тепляков А.Т., 2003; И.Я. Калвиныш, 2004), однако только сейчас изучается вопрос о 3-(2,2,2-триметилгидразиния) пропионате как агенте фармакологического preconditionирования. Анализируя стадию реа-

лизации защитных эффектов 3-(2,2,2-триметилгидразиния) пропионата по типу преколонирования, многие исследователи обращают внимание на значительную роль триггера NO и АТФ-зависимых К-каналов [17].

Природный антиоксидант резвератрол обладает кардиопротективной способностью, непосредственно защищая сердце от ишемического реперфузионного повреждения [18, 19]. Резвератрол снижает степень ишемического реперфузионного повреждения миокарда посредством двух защитных механизмов механизма, зависящего от iNOS, и механизма, не зависящего от iNOS. Кардиопротективная способность резвератрола сводится к нулю при использовании селективного ингибитора iNOS-аминогуанидина.

Такие препараты как силденафил цитрат и другие PDE-5-ингибиторы, (вазоактивные препараты для лечения эректильной дисфункции) могут быть полезны для кардиопротекции при ишемически-реперфузионных повреждениях. Многие исследования показали, что силденафил цитрат способен снижать ишемическую кардиомиопатию и уменьшать смерть клеток при гипоксическом состоянии [20]. Oskaili et al. продемонстрировали, что силденафил цитрат способен уменьшить площадь поражения инфарктом после окклюзии коронарной артерии у кроликов и что этот эффект блокируется ингибированием митохондриальных АТФ-чувствительных калиевых каналов (5-HD) [20]. Другое исследование этой группы показало, что выработка iNOS и eNOS mRNA и протеина в изолированном сердце мышцы может быть усилено силденафил цитратом [20]. Уровень eNOS mRNA резко вырос и достиг своего предела спу-

стя 45 минут после воздействия препарата на подопытную модель [21]. Уровень выработки iNOS mRNA был ниже, но достигнутый предел был выше, чем в случае с eNOS. Более того, значительный рост протеинов iNOS и eNOS был зафиксирован через 24 часа после воздействия силденафил цитратом. Кардиозащитный эффект при ишемически-реперфузионных повреждениях, индуцированных силденафил цитратом, был блокирован 1400W, специфическим ингибитором iNOS [21].

Кроме того, другие фармакологические агенты, которые влияют на сигнальный путь оксида азота, в том числе доноры оксида азота, такие как никорандил, нитроглицерин или другие препараты, которые продемонстрировали положительный эффект на сигнализацию оксида азота, β -блокаторы, такие как небиволол, могут также стать важными препаратами кардиозащиты оксидом азота при гибели ишемизированных клеток. Препараты способные активировать соответствующие рецепторы: аденозина, брадикинина, опиоидные или PI3K-Akt и влиять на сигнальный путь оксида азота, могут быть использованы в медицинской практике как возможные агенты кардиопротекции при ишемически-реперфузионных повреждениях.

Таким образом, феномен ишемического преколонирования заслуживает самого детального изучения. Внедрение в практику подходов, способствующих активации и продлению действия этого естественного защитного механизма, позволит значительно уменьшить последствия ишемии органов и тканей. Оксид азота в механизмах реализации преколонизирующего эффекта играет одну из ключевых ролей.

ЛИТЕРАТУРА

- Downey JM, Davis AM, Cohen MV. Signaling pathways in ischemic preconditioning. *Heart Fail Rev.* 2007; 12: 181–8.
- Stefano G, Esch T, Bilfinger T, et al. Proinflammation and preconditioning protection are part of a common nitric oxide mediated process. *Med Sci Monit.* 2010; 16(6): 125–30.
- Williams MW, Taft CS, Ramnauth S, et al. Endogenous nitric oxide (NO) protects against ischaemia-reperfusion injury in the rabbit. *Cardiovasc Res.* 1995; 30(1): 79–86.
- Zhao I, Weber PA, Smith JR, et al. Role of inducible nitric oxide synthase in pharmacological "preconditioning" with monophosphoryl lipid. *A J Mol Cell Cardiol.* 1997; 29(6): 1567–76.
- Foster MW, Stamler JS. New insight into protein S-nitrosylation: Mitochondria as a model system. *J Biol Chem.* 2004; 279(24): 25891–7.
- Wang H, Kohr MJ, Wheeler DG, et al. Endothelial nitric oxide synthase decreases beta-adrenergic responsiveness via inhibition of the L-type Ca²⁺-current. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2008; 294(3): 1473–80.
- Yang XM, Krieg T, Cui L, et al. NECA and bradykinin at reperfusion reduce infarction in rabbit hearts by signaling through PI3K, ERK, and NO. *J Mol Cell Cardiol.* 2004; 36: 411–21.
- Nakano A, Liu GS, Heusch G, et al. Exogenous nitric oxide can trigger a preconditioned state through a free radical mechanism, but endogenous nitric oxide is not a trigger of classical ischemic preconditioning. *J Mol Cell Cardiol.* 2000; 32(7): 1159–67.
- Колесник ИМ, Покровский МВ, Лазаренко ВА и др. Влияние дистантного прткционирования на выживаемость ишемизированных тканей. *Вестник экспериментальной и клинической хирургии* 2010; 3(3): 214–7.
- Wang Y, Guo Y, Zhang SX, et al. Ischemic preconditioning upregulates inducible nitric oxide synthase in cardiac myocyte. *J Mol Cell Cardiol.* 2002; 34(1): 5–15.
- Weerateerangkul P, Chattipakorn S, Chattipakorn N. Roles of the nitric oxide signaling pathway in cardiac ischemic preconditioning against myocardial ischemia-reperfusion injury. *Med Sci Monit.* 2011; 17(2):16-24.
- Guo Y, Li Q, Wu WJ, et al. Endothelial nitric oxide synthase is not necessary for the early phase of ischemic preconditioning in the mouse. *J Mol Cell Cardiol.* 2008; 44: 496–501.
- Du Toit EF, Genade S, Carlini S, et al. Efficacy of ischaemic preconditioning in the eNOS overexpressed working mouse heart model. *Eur J Pharmacol.* 2007; 556(1–3): 115–20.
- Lin J, Steenbergen C, Murphy E, et al. Estrogen receptor- β activation results in S-nitrosylation of proteins involved in cardioprotection. *Circulation* 2009; 120: 245–54.

REFERENCES

- Downey JM, Davis AM, Cohen MV. Signaling pathways in ischemic preconditioning. *Heart Fail Rev.* 2007; 12: 181–8.
- Stefano G, Esch T, Bilfinger T, et al. Proinflammation and preconditioning protection are part of a common nitric oxide mediated process. *Med Sci Monit.* 2010; 16(6): 125–30.
- Williams MW, Taft CS, Ramnauth S, et al. Endogenous nitric oxide (NO) protects against ischaemia-reperfusion injury in the rabbit. *Cardiovasc Res.* 1995; 30(1): 79–86.
- Zhao I, Weber PA, Smith JR, et al. Role of inducible nitric oxide synthase in pharmacological "preconditioning" with monophosphoryl lipid. *A J Mol Cell Cardiol.* 1997; 29(6): 1567–76.
- Foster MW, Stamler JS. New insight into protein S-nitrosylation: Mitochondria as a model system. *J Biol Chem.* 2004; 279(24): 25891–7.
- Wang H, Kohr MJ, Wheeler DG, et al. Endothelial nitric oxide synthase decreases beta-adrenergic responsiveness via inhibition of the L-type Ca²⁺-current. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2008; 294(3): 1473–80.
- Yang XM, Krieg T, Cui L, et al. NECA and bradykinin at reperfusion reduce infarction in rabbit hearts by signaling through PI3K, ERK, and NO. *J Mol Cell Cardiol.* 2004; 36: 411–21.
- Nakano A, Liu GS, Heusch G, et al. Exogenous nitric oxide can trigger a preconditioned state through a free radical mechanism, but endogenous nitric oxide is not a trigger of classical ischemic preconditioning. *J Mol Cell Cardiol.* 2000; 32(7): 1159–67.
- Kolesnik IM, Pokrovskiy MV, Lazarenko VA, et al. The influence of distant preconditioning on the survival of ischemic tissues. *Vestnik eksperimentalnoy i klinicheskoy hirurгии* 2010; 3(3): 214–7 (in Russian).
- Wang Y, Guo Y, Zhang SX, et al. Ischemic preconditioning upregulates inducible nitric oxide synthase in cardiac myocyte. *J Mol Cell Cardiol.* 2002; 34(1): 5–15.
- Weerateerangkul P, Chattipakorn S, Chattipakorn N. Roles of the nitric oxide signaling pathway in cardiac ischemic preconditioning against myocardial ischemia-reperfusion injury *Med Sci Monit.* 2011; 17(2):16-24.
- Guo Y, Li Q, Wu WJ, et al. Endothelial nitric oxide synthase is not necessary for the early phase of ischemic preconditioning in the mouse. *J Mol Cell Cardiol.* 2008; 44: 496–501.
- Du Toit EF, Genade S, Carlini S, et al. Efficacy of ischaemic preconditioning in the eNOS overexpressed working mouse heart model. *Eur J Pharmacol.* 2007; 556(1–3): 115–20.
- Lin J, Steenbergen C, Murphy E, et al. Estrogen receptor- β activation results in S-nitrosylation of proteins involved in cardioprotection. *Circulation* 2009; 120: 245–54.

15. Javadov S, Karmazyn M, Escobales N. Mitochondrial permeability transition pore opening as a promising therapeutic target in cardiac diseases. *J Pharmacol Exp Ther.* 2009; 330(3): 670–78.
16. Даниленко ЛМ, Покровский МВ, Новиков ОО и др. Противовоспалительные эффекты дистантного ишемического preconditionирования в сочетании с рекомбинантным эритропоэтином. *Научные ведомости БелГУ. Сер. Медицина. Фармация* 2011; 4, вып. 13/2: 49–53.
17. Даниленко ЛМ, Покровский МВ, Новиков ОО и др. Оценка антиоксидантной и противоишемической активности в ряду производных 3-(2,2,2-триметилгидразиний) пропионата. Available from: www.science-education.ru/104-6836.
18. Гуманова НГ, Артюшкова ЕБ, Метельская ВА и др. Влияние антиоксидантов Q510 и резвератрола на регуляторную функцию эндотелия у крыс с моделированной артериальной гипертензией. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины* 2012; 6(143): 619–22.
19. Кочкарков ВИ, Покровский МВ, Корнеев ММ и др. Эндотелиопротективные эффекты резвератрола и его комбинаций с эналаприлом и лозартаном при экспериментальном моделировании дефицита оксида азота. *Кубанский научный медицинский вестник* 2006; 9: 150–2.
20. Salloum F, Yin C, Xi L, et al. Sildenafil induces delayed preconditioning through inducible nitric oxide synthase-dependent pathway in mouse heart. *Circ Res.* 2003; 92(6): 595–7.
21. Das A, Xi L, Kukreja RC. Phosphodiesterase-5 inhibitor sildenafil preconditioning protects adult cardiac myocytes against necrosis and apoptosis. Essential role of nitric oxide signaling. *J Biol Chem.* 2005; 280(13): 944–55.
15. Javadov S, Karmazyn M, Escobales N. Mitochondrial permeability transition pore opening as a promising therapeutic target in cardiac diseases. *J Pharmacol Exp Ther.* 2009; 330(3): 670–78.
16. Danilenko LM, Pokrovskiy MV, Novikov OO, et al. Anti-inflammatory effects of distant ischemic preconditioning in combination with recombinant erythropoietin. *Nauchnye vedomosti BelGU. Ser. Meditsina. Farmatsiya* 2011; 4, issue 13/2: 49-53 (in Russian).
17. Danilenko LM, Pokrovskiy MV, Novikov OO, et al. Evaluation of antioxidant and antiischemic activity in the series of 3-(2,2,2-trimethylhydrazinium) propionate. Available from: www.science-education.ru/104-6836 (in Russian).
18. Gumanova NG, Artyushkova EB, Metelskaya VA, et al. Effect of antioxidants and resveratrol Q510 on the regulatory function of the endothelium in rats with simulated arterial hypertension. *Bulleten eksperimentalnoy biologii i meditsiny* 2012; 6(143): 619–22 (in Russian).
19. Kochkarov VI, Pokrovskiy MV, Korneev MM, et al. Endotheliotropic effects of resveratrol and its combination with enalapril and losartan in experimental modeling deficiency of nitric oxide. *Kubanskiy nauchny meditsinskiy vestnik* 2006; 9: 150–2 (in Russian).
20. Salloum F, Yin C, Xi L, et al. Sildenafil induces delayed preconditioning through inducible nitric oxide synthase-dependent pathway in mouse heart. *Circ Res.* 2003; 92(6): 595–7.
21. Das A, Xi L, Kukreja RC. Phosphodiesterase-5 inhibitor sildenafil preconditioning protects adult cardiac myocytes against necrosis and apoptosis. Essential role of nitric oxide signaling. *J Biol Chem.* 2005; 280(13): 944–55.

ОБ АВТОРАХ:

Белгородский государственный национальный исследовательский университет. Российская Федерация, 308015, Белгород, ул. Победы, 85.

Даниленко Людмила Михайловна. Доцент кафедры фармакологии, канд. фарм. наук.

Покровский Михаил Владимирович. Заведующий кафедрой фармакологии, д-р мед. наук, профессор.

Колесник Инга Михайловна. Ассистент кафедры фармакологии, канд. мед. наук.

Алехин Сергей Александрович. Научный сотрудник, канд. мед. наук.

Курский государственный медицинский университет. Российская Федерация, 305041, Курск, ул. К. Маркса, 3.

Денисюк Татьяна Алексеевна. Доцент кафедры фармакологии, канд. мед. наук.

AUTHORS:

Belgorod State University, 85 Pobeda street, Belgorod, 308015, Russian Federation.

Danilenko LM. Associate professor of the Pharmacological department. Candidate of Pharmaceutical Sciences.

Pokrovskiy MV. Chief of the pharmacological department. Doctor of Medical Sciences.

Kolesnik IM. Assistant of the pharmacological department. Candidate of Medical Sciences.

Alekhin SA. Scientific co-worker of pharmacological department. Candidate of Medical Sciences.

Kursk State Medical University, 3 Karl Marx street, Kursk, 305041, Russian Federation.

Denisyuk TA. Associate professor of the Pharmacological department. Candidate of Medical Sciences.

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ:

Даниленко Людмила Михайловна; Danilenko_L@bsu.edu.ru

Статья поступила 26.03. 2015 г.

Принята к печати 15.05.2015 г.