

© Коллектив авторов, 2017
УДК 612.13.014.063

Горбунов А.С., Маслов Л.Н.

Триггерные и сигнальные механизмы адаптивного феномена ишемического посткондиционирования

«Научно-исследовательский институт кардиологии» Федерального государственного бюджетного научного учреждения
«Томский национальный исследовательский медицинский центр» Российской академии наук, 634012, г. Томск, ул. Киевская, д. 111

В ишемическом посткондиционировании сердца триггерную роль играют рецепторы аденозина, опиоидов, брадикинина и ген-кальцитониновый пептид. Сигнальная система ишемического посткондиционирования включает в себя: PI3-киназу, Akt-киназу, эндотелиальную NO-синтазу, NO, гуанилатциклазу, протеинкиназу G, протеинкиназу Cε, митохондриальный K_{ATP}-канал, активные формы кислорода, MPT-пору, белок Ras, MEK-киназу, ERK1/2-киназу.

Ключевые слова: сердце, посткондиционирование, киназы, K_{ATP}-канал, MPT-пора.

Для цитирования: Горбунов А.С., Маслов Л.Н. Триггерные и сигнальные механизмы адаптивного феномена ишемического посткондиционирования. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2017; 61(1): 106–113.*

Для корреспонденции: Маслов Леонид Николаевич, доктор мед. наук, проф., лаб. экспериментальной кардиологии, НИИ кардиологии Томский НИМЦ, e-mail: Maslov@cardio-tomsk.ru

Финансирование. Статья подготовлена при поддержке Российского научного фонда грант 16-15-10001.

Конфликт интересов отсутствует.

Поступила 10.08.2016

Gorbunov A.S., Maslov L.N.

Trigger and signaling mechanisms of adaptive phenomenon of ischemic postconditioning

Cardiology Research Institute, Tomsk NRMS, ul. Kyevsкая 111A, 634012 Tomsk

Receptors of adenosine, opioids, bradykinin and calcitonin gene-related peptide play a trigger role in ischemic postconditioning of heart. Signal system of ischemic postconditioning includes: PI3 kinase, Akt kinase, endothelial NO-synthase, NO, guanylyl cyclase, protein kinase G, protein kinase Cε, mitochondrial K_{ATP} channel reactive oxygen species, MPT pore, protein Ras, MEK kinase, ERK1/2 kinase.

Keywords: heart, postconditioning, kinases, K_{ATP} channel, MPT pore.

For citation: Gorbunov A.S., Maslov L.N. Trigger and signaling mechanisms of adaptive phenomenon of ischemic postconditioning. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal). 2017; 61 (1): 106–113. (in Russ.)*

For correspondence: Maslov Leonid Nikolaevich, Doctor of Medical Sciences, Head, Laboratory of Experimental Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMS, ul. Kyevsкая 111A, 634012 Tomsk, Russian Federation, e-mail: Maslov@cardio-tomsk.ru

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The study was supported by Russian Science Foundation grant 16-15-10001.

Information about authors:

Gorbunov A.S., orcid.org/ 0000-0002-5890-071X

Maslov L.N. orcid.org/0000-0002-6020-1598

Received 10.08.16

Адаптивный феномен ишемического посткондиционирования был открыт в 2003 году группой американских физиологов [1]. В экспериментах на собаках они моделировали экспериментальный инфаркт миокарда с помощью 60-минутной окклюзии левой нисходящей коронарной артерии. После ишемии в процессе 3-часовой реперфузии сердца проводили три сеанса 30-секундной реперфузии и три сеанса 30-секундной ишемии. В результате этих манипуляций сердце становилось более устойчивым к реперфузионным повреждениям, это проявлялось в уменьшении индекса размер инфаркта/область риска (РИ/ОР) на 44% по отношению к группе контрольных животных, у которых не проводились сеансы реокклюзии [1]. Областью риска принято называть миокард, подвергшийся ишемии-реперфузии.

Кардиопротекторный эффект ишемического посткондиционирования был воспроизведен в исследованиях, выполненных на различных лабораторных животных, в частности, на мышах, крысах, кроликах, свиньях [2].

Феномен ишемического посткондиционирования удаётся моделировать на изолированных кардиомиоцитах [3—6]. Следует отметить, что феномен ишемического посткондиционирования жестко ограничен временными рамками. Обычно первый сеанс ишемии моделируют уже через 10—30 с после возобновления коронарного кровотока, продолжительность ишемии не превышает 10—30 с, а длительность реперфузии составляет 10—30 с [7—12]. Общепринятого протокола посткондиционирования не существует, каждый коллектив исследователей вырабатывает свою методику, базируясь на собственных данных.

Основными проявлениями ишемии-реперфузии (ИР) миокарда являются: некроз и апоптоз кардиомиоцитов, эндотелиальная дисфункция, нарушения сердечного ритма, реперфузионная сократительная дисфункция сердца. Главной причиной гибели кардиомиоцитов во время ишемии является некроз, а после возобновления коронарной перфузии основной причиной гибели клеток сердца становится апоптоз [13—15]. Антиапоптотический эффект ишемического посткондиционирования впервые был показан в экспериментах на изолированных кардиомиоцитах. Апоптоз оценивали по количеству «TUNEL-позитивных клеток» (terminal deoxyribonucleotide transferase-mediated dUTP nick end labeling). Ишемическое посткондиционирование уменьшало на 21% количество TUNEL-позитивных клеток после гипоксии и реоксигенации кардиомиоцитов [6]. Антиапоптотический эффект посткондиционирования был подтвержден в независимых исследованиях, выполненных в опытах на крысах с коронароокклюзией-реперфузией [12, 16, 17]. По данным некоторых авторов,

ишемическое посткондиционирование снижает интенсивность апоптоза в период реперфузии в 2 раза [12, 16, 17].

Поскольку феномен ишемического посткондиционирования моделируется на изолированном сердце и культуре кардиомиоцитов, есть основание утверждать, что в механизме ишемического посткондиционирования решающее значение имеют локальные процессы, происходящие на уровне миокарда и кардиомиоцитов, а не вегетативная нервная система или циркулирующие в крови гуморальные факторы. Феномен посткондиционирования не имеет половой специфичности, по крайней мере, у крыс.

Учитывая определенное сходство ишемического прекодиционирования и ишемического посткондиционирования, уместно было предположить, что триггерными факторами этих адаптационных феноменов являются одни и те же биологически активные вещества. Известно, что в первой фазе ишемического прекодиционирования решающую роль играют: аденозин, брадикинин, опиоиды и активные формы кислорода (АФК) [18]. В отсроченном (поздняя фаза) ишемического прекодиционирования ключевую роль играет радикал оксида азота (NO[•]) и продукты метаболической активности циклооксигеназы-2 [18]. В одной из первых работ, посвященных изучению механизмов ишемического посткондиционирования, исследователи обратили внимание на то, что ишемическое прекодиционирование не усиливает кардиопротекторный эффект ишемического посткондиционирования [9]. Это говорит о сходстве молекулярных механизмов прекодиционирования и посткондиционирования. При поиске эндогенных триггеров ишемического посткондиционирования исследователи, прежде всего, обратили внимание на вышеперечисленные биологически активные вещества.

Необходимо отметить, что способность агонистов аденозиновых (А) рецепторов избирательно предупреждать реперфузионные повреждения была обнаружена в 1997 г. ещё до открытия феномена посткондиционирования [19]. Первые публикации об участии эндогенного аденозина в механизме ишемического посткондиционирования появились в 2005 г. [20, 21]. В экспериментах, выполненных на изолированном перфузируемом сердце кролика, было показано, что блокада всего пула аденозиновых рецепторов препаратом 8-*p*-(sulphophenyl) theophylline (SPT) полностью устраняет защитный эффект ишемического посткондиционирования [21]. Блокада аденозиновых рецепторов второго (A_{2A}) или третьего типа (A₃) полностью устраняла кардиопротекторный эффект посткондиционирования в исследованиях, выполненных на изолированных перфузируемых сердцах мышей [20]. Однако ингибирование рецепторов первого

типа (A_1) не влияло на инфаркт-лимитирующий эффект посткондиционирования. Основываясь на этих фактах, авторы работы полагают, что защитный эффект посткондиционирования связан с активацией A_{2a} - и A_3 -рецепторов эндогенным аденозином [20]. Китайские исследователи в экспериментах на изолированных кардиомиоцитах имитировали феномен ишемического посткондиционирования с помощью добавления аденозина в среду инкубации кардиомиоцитов после воздействия гипоксии-реоксигенации [22]. Данный эффект не проявлялся в условиях селективной блокады A_1 -рецепторов препаратом ДРСРХ [22]. Это свидетельствует, что активация A_1 -рецепторов имитирует феномен посткондиционирования.

В настоящее время доказано, что аденозин является одним из триггерных факторов ишемического посткондиционирования. Большинство авторов полагают, что инфаркт-лимитирующий эффект ишемического посткондиционирования связан с оккупацией A_{2a} -рецепторов эндогенным аденозином.

В 2005 г. впервые были получены данные о том, что периферические опиоидные рецепторы (ОР) могут участвовать в посткондиционировании сердца [23]. В экспериментах на крысах было показано, что внутривенное введение за 5 мин до реперфузии неселективного антагониста ОР налоксона устраняет инфаркт-лимитирующий эффект ишемического посткондиционирования. В экспериментах, выполненных на изолированных перфузируемых по методу Лангендорфа сердцах крыс, было показано, что ишемическое посткондиционирование снижает реперфузионный выброс лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и предупреждает возникновение реперфузионной сократительной дисфункции. Кардиопротекторное действие ишемического посткондиционирования не проявлялось в условиях селективной блокады K -ОР норбиналторфимином [24]. Этот факт говорит об участии K -ОР в посткондиционировании. Прямо противоположные данные были получены в экспериментах на крысах *in vivo* [25]. Ишемическое посткондиционирование моделировали с помощью трёх сеансов реперфузии 10 с и реоокклюзии 10 с после 30-минутной коронароокклюзии. Антагонисты опиоидных рецепторов вводили внутривенно за 5 мин до начала реперфузии. Авторы пришли к заключению, что ишемическое посткондиционирование связано с активацией периферических μ -ОР и, возможно, δ -ОР, а K -ОР не участвуют в инфаркт-лимитирующем эффекте ишемического посткондиционирования [25].

Опиоиды могут имитировать феномен посткондиционирования. Этот факт был обнаружен в 2005 г. W.L. Chang и соавт. [26]. Оказалось, что внутривенная инъекция за 10 мин до реперфузии не-

селективного агониста ОР морфина (0,3 мг/кг) обеспечивает уменьшение размера инфаркта [26]. Защитный эффект морфина не проявлялся в условиях блокады ОР налоксоном или налтрексоном. Эти данные были подтверждены в независимом исследовании, выполненном в 2007 г. [27, 28]. Способность опиоидов имитировать феномен ишемического посткондиционирования была подтверждена в независимом исследовании [29] на изолированном перфузируемом сердце крысы. Сердце подвергали 45-минутной глобальной ишемии и 60-минутной реперфузии, ишемическое посткондиционирование имитировали с помощью добавления в перфузионный раствор морфина (0,3, 3 и 30 мкМ/л) в момент начала реперфузии. Перфузия с морфином продолжалась 10 мин. Во всех использованных концентрациях морфин уменьшал площадь инфарктированного миокарда и снижал реперфузионный выброс КФК. Блокада всех типов ОР приводила к исчезновению кардиопротекторного эффекта морфина. Инфаркт-лимитирующий эффект морфина не проявлялся в условиях селективной блокады K -ОР норбиналторфимином. Однако селективный антагонист δ -ОР налтриндол никак не влиял на инфаркт-лимитирующий эффект морфина [29]. Это говорит о том, что морфин имитирует феномен посткондиционирования, активируя K -опиоидные рецепторы. В опытах на изолированном сердце агонисты и антагонисты ОР вносили в перфузионный раствор за 5 мин до начала реперфузии, перфузия с лигандом ОР продолжалась 15 мин. Оказалось, что морфин и селективный δ -агонист BW373U86 имитируют феномен посткондиционирования [30]. В ходе исследований *in vitro* было установлено, что морфин индуцирует синтез NO в кардиомиоцитах. Этот эффект не проявлялся в условиях селективной блокады δ -ОР налтриндолом [30]. В экспериментах на изолированном сердце было показано, что кардиопротекторный эффект морфина не является в условиях блокады NO-синтазы или при ингибировании протеинкиназы G (ПКГ).

Подводя итог сказанному, следует отметить, что все исследователи единодушны в том, что эндогенные опиоиды и опиоидные рецепторы играют важную роль в ишемическом посткондиционировании. Однако авторы расходятся в вопросе о том, какие именно ОР участвуют в ишемическом посткондиционировании.

В экспериментах на изолированном сердце крысы было обнаружено, что блокада NO-синтазы полностью устраняет инфаркт-лимитирующий эффект ишемического посткондиционирования [31]. Следовательно, оксид азота так же может быть триггером посткондиционирования сердца.

В 2007 г. итальянские исследователи обнаружили, что брадикинин может участвовать в ишемическом посткондиционировании [31]. В экспериментах на изолированном перфузируемом сердце крысы моделировали 30-минутную глобальную ишемию и 120-минутную реперфузию. Ишемическое посткондиционирование моделировали с помощью 5 циклов реперфузии 10 с и ишемии 10 с [31]. Ишемическое посткондиционирование уменьшало размер инфаркта более чем в 2 раза. Добавление в перфузат блокатора брадикининовых V_2 -рецепторов НОЕ 140 полностью устраняла кардиопротекторный эффект ишемического посткондиционирования. В то же время добавление в реперфузионный раствор брадикинина и 3-минутная перфузия сердца этим раствором никак не влияла на размер инфаркта. Только перемежающаяся реперфузия сердца раствором, содержащим брадикинин, и раствором без брадикинина имитировала инфаркт-лимитирующий эффект ишемического посткондиционирования [31]. При проведении экспериментов на перфузированных сердцах «нокаутированных» мышей, у которых отсутствовал ген V_1 - или V_2 -рецептора брадикинина оказалось, что кардиопротекторный эффект ишемического посткондиционирования не проявляется на сердцах мышей «нокаутированных» по гену V_2 -рецептора. Отсутствие гена V_1 -рецептора ослабляло, но не приводило к исчезновению инфаркт-лимитирующего эффекта посткондиционирования [32]. Следовательно, полученные данные говорят о том, что брадикинин может быть триггером посткондиционирования, а V_2 -рецепторы брадикинина играют важную роль в ишемическом посткондиционировании.

В 2008 г. были получены доказательства того, что триггером ишемического посткондиционирования сердца может быть ген-кальцитониновый пептид (calcitonin gene-related peptide, CGRP) [33]. Эксперименты проводили на изолированном перфузируемом сердце крысы. Продолжительность коронароокклюзии составляла 60 мин, реперфузия — 60 мин. Ишемическое посткондиционирование индуцировали с помощью 3 циклов реперфузии (1 мин и реоклюзии 1 мин). Ишемическое посткондиционирование на 40% уменьшало размер инфаркта и в 2 раза уменьшало реперфузионный выброс КФК. Селективный антагонист CGRP-рецепторов пептид CGRP 8-37 устранял защитный эффект ишемического посткондиционирования. Истощение запасов CGRP в сенсорных нервных терминалях с помощью предварительного введения капсаицина также устраняло кардиопротекторный эффект ишемического посткондиционирования [33].

Первая публикация о триггерной роли активных форм кислорода (АФК) в посткондиционировании

появилась в 2006 г. [34]. В экспериментах на изолированном перфузируемом сердце крысы моделировали глобальную 30-минутную ишемию и последующую 2-часовую реперфузию. Ишемическое посткондиционирование обеспечивало уменьшение размера инфаркта и снижение реперфузионного выброса ЛДГ из миокарда. Реперфузия сердца раствором, содержащим восстановитель сульфгидрильных групп N-ацетилцистеин, полностью устраняла инфаркт-лимитирующий эффект ишемического посткондиционирования. Авторы публикации сделали вывод о том, что триггерным фактором ишемического посткондиционирования могут быть АФК. В 2007 г. эти данные были подтверждены в независимом исследовании, выполненном японскими физиологами [35]. Они проводили эксперименты на мышах с экспериментальным инфарктом. При внутривенном введении восстановителя сульфгидрильных групп меркаптопропионил глицина (МПП) кардиопротекторный эффект ишемического посткондиционирования устранялся. Таким образом, в независимых исследованиях показано, что АФК могут быть триггером посткондиционирования.

Еще одним претендентом на роль триггера ишемического посткондиционирования является ацетилхолин. Если ацетилхолин добавлять в среду инкубации кардиомиоцитов после воздействия гипоксии, то амплитуда сокращения клеток увеличивается почти до исходных нормальных значений [22]. В условиях блокады M_2 -холинорецепторов метоктрамином защитный эффект ацетилхолина не проявляется. Защитный эффект ацетилхолина не проявлялся в условиях блокады митохондриальных АТФ-чувствительных K^+ -каналов (мит K_{ATP} -каналов) 5-гидроксидеканоатом. Следовательно, активация M_2 -холинорецепторов и сопряженных с ними мит K_{ATP} -каналов имитирует феномен ишемического посткондиционирования. Необходимо отметить, что представленные данные говорят только о том, что ацетилхолин может имитировать феномен ишемического посткондиционирования и не позволяют утверждать, что этот нейротрансмиттер является триггером посткондиционирования.

В 2007 г. получены данные о том, что феномен ишемического посткондиционирования можно имитировать с помощью пептида урокортина, близкого по структуре кортикотропин-рилизинг-фактору [3]. При проведении экспериментов на изолированных кардиомиоцитах, моделировали 3-часовую гипоксию и 2-часовую реоксигенацию. Ишемическое посткондиционирование воспроизводили с помощью 5-минутной реоксигенации и 10-минутной гипоксии. Урокортин добавляли в инкубационную среду во время реоксигенации на 10 мин. В другой серии экспериментов на клетки сердца воздействовали с помощью сочетания

урококортина и ишемического посткондиционирования. Выяснилось, что ишемическое посткондиционирование и урококортин препятствуют реоксигенационному некрозу и апоптозу кардиомиоцитов. Сочетанное воздействие урококортина и посткондиционирования не приводило к статистически значимому усилению антинекротического и антиапоптозного эффекта посткондиционирования [3]. Эти данные говорят о том, урококортин имитирует феномен посткондиционирования.

В 2007 г. была опубликована работа, в которой было показано, что предсердный натрийуретический пептид-В (ПНУП-В) может имитировать ишемическое посткондиционирование [36]. В экспериментах на изолированном перфузируемом по Лангендорфу сердце моделировали 35-минутную коронароокклюзию и 2-часовую реперфузию. ПНУП-В вносили в перфузионный раствор за 5 мин до начала реперфузии и продолжали перфузию сердца раствором, содержащим пептид еще 10 мин после снятия лигатуры с коронарной артерии. ПНУП-В в 2 раза уменьшает величину индекса РИ/ОР. Ингибирование NO-синтазы привело к исчезновению кардиопротекторного эффекта использованного пептида. В условиях селективной блокады митК_{АТФ}-каналов 5-гидроксидеканоатом (5-ГД) или после селективной блокады сарколеммальных К_{АТФ}-каналов (саркоК_{АТФ}-каналов) препаратом НМР1098 защитный эффект ПНУП-В не проявлялся [36]. Следовательно, кардиопротекторный эффект ПНУП-В связан с активацией NO-синтазы и обоих пулов К_{АТФ}-каналов. Не известно, принимает ли эндогенный предсердный натрийуретический пептид-В участие в ишемическом посткондиционировании или он только имитирует указанный феномен.

В настоящее время имеются данные о триггерной роли опиоидов, аденозина, брадикинина, CGRP, АФК в ишемическом посткондиционировании. Показано, что предсердный натрийуретический пептид В, урококортин, ацетилхолин могут имитировать феномен посткондиционирования.

Основываясь на сходстве эффектов прекодиционирования и посткондиционирования, исследователи предположили, что в механизме ишемического посткондиционирования задействованы те же самые сигнальные системы, что и в ишемическом прекодиционировании: Р13-киназа (Р13К), Akt-киназа (anti-apoptotic kinase), протеинкиназа С (ПКС), МАПК (митоген-активируемая протеинкиназа), ERK (extracellular signal regulated kinase), тирозинкиназа, р38-киназа (МАПК с молекулярным весом в 38 кДа), JNK (от c-Jun N-terminal kinase), митК_{АТФ}-каналы, МРТ-поры [18].

В 2004 г. исследователи показали, что ингибиторы Р13К вортманнин и LY294002 в опытах на изолированном перфузируемом сердце крысы полностью ингибируют кардиопротекторный эффект ишемического посткондиционирования [37]. В 2005 г. в экспериментах на изолированном сердце кролика показано, что ингибитор Р13К вортманнин полностью устраняет инфаркт-лимитирующий эффект посткондиционирования [21]. В опытах на изолированном сердце крысы показано, что вортманнин и LY294002 ингибируют кардиопротекторный эффект посткондиционирования [38].

В 2004 г. эксперименты на изолированном сердце кролика, показали, что блокада киназ MEK и ERK полностью устраняют инфаркт-лимитирующий эффект посткондиционирования [39]. Годом позже, в независимом исследовании, были получены данные, подтверждающие участие ERK в посткондиционировании [40]. В 2006 г. исследователи установили факт фосфорилирования ERK, но не смогли обнаружить кардиопротекторный эффект посткондиционирования, что можно расценивать как доказательство отсутствия причинной взаимосвязи между активацией ERK и повышением устойчивости сердца к патогенному действию реперфузии [41].

В 2006 г. были получены данные об участии ПКС в механизме ишемического посткондиционирования [42]. В опытах *in vivo* на крысах было показано, что неселективный ингибитор ПКС хелеритрин или селективный блокатор ПКС ϵ KIE1-1 устраняют кардиопротекторный эффект ишемического посткондиционирования. Селективный блокатор ПКС δ роттлерин у этих животных уменьшал соотношение РИ/ОР, но не влиял на инфаркт-лимитирующий эффект посткондиционирования [42].

В литературе встречаются данные о том, что в посткондиционировании участвуют так называемые «киназы смерти» (death kinases), к ним относится р38-киназа и JNK [15]. По мнению авторов, активация этих киназ способствует гибели клеток во время ишемии-реперфузии [15]. Неспецифический активатор р38-киназы и JNK анизомицин устраняет защитный эффект ишемического посткондиционирования. На основании полученных данных авторы сделали вывод о том, что дефосфорилирование р38-киназы и JNK имеет прямое отношение к цитопротекторному эффекту посткондиционирования [43]. Эти данные были подтверждены тем же коллективом авторов в более поздней публикации [5].

Гуанилатциклаза является одним из ключевых ферментов сигнальной цепи ишемического посткондиционирования. Эксперименты на изолированном сердце кролика, показали, что блокада гуанилатциклазы препаратом ODQ приводит к исчезновению кардиопротекторного эффекта ишемического посткондиционирования [21].

Предполагают, что митохондриальные K_{ATP} -каналы являются одним из конечных звеньев в цепи сигнальных событий во время ишемического посткондиционирования [15, 44].

МРТ-пора (mitochondrial permeability transition pore) является гипотетическим конечным эффектором ишемического посткондиционирования [44, 45]. МРТ-пора находится в закрытом состоянии во время ишемии, её открытие во время реперфузии запускает апоптоз кардиомиоцитов [46]. Первые данные об участии названной поры в механизме посткондиционирования были получены в 2005 г. [47]. Исследователи установили, что ишемическое посткондиционирование блокирует открытие МРТ-поры, а селективный ингибитор МРТ-поры NIM811 имитирует инфаркт-лимитирующий эффект ишемического посткондиционирования [47].

В настоящее время показано существование функциональной взаимосвязи между гуанилатциклазой (GC), протеинкиназой G (ПКГ), которые находятся в цитоплазме, и митохондриальной ПКСε (митПКСε), мит K_{ATP} -каналами и МРТ-порой, которые локализованы в митохондриях. В 2008 г. исследователи в опытах на изолированном сердце кролика показали, что фармакологическая активация ПКГ за 5 мин до начала реперфузии имитирует феномен ишемического посткондиционирования [48]. Установлено, что цГМФ и ПКГ передают сигнал к расположенным на внутренней мембране митохондрий K_{ATP} -каналам, что ведёт к открытию последних, генерации АФК, активации ПКС и, в конечном итоге, к повышению толерантности сердца к ишемии-реперфузии [49]. Оставалось неизвестным, что выступает в роли посредника между ПКГ и мит K_{ATP} -каналами. Исследователи полагают, что в роли такого посредника выступает митПКСε [50]. Авторы обнаружили в митохондриях ПКСε и установили, что активация мит K_{ATP} -каналов диазоксидами приводила к закрытию МРТ-поры. Антиоксидант МПГ и блокаторы ПКСε предотвращали данный эффект диазоксида.

Анализ представленных данных позволяет предполагать, что во время посткондиционирования выстраивается следующая цепочка событий: посткондиционирование → G-белок сопряженные рецепторы → $PI3K$ → Akt → eNOS → NO → GC → цГМФ → ПКГ → белок R1 → митПКСε1 → K_{ATP} -канал → АФК → митПКСε2 → МРТ-пора → супрессия апоптоза. Другой сигнальный путь, который включает: посткондиционирование → G-белок сопряженные рецепторы → белок Ras → MEK → ERK1/2 → супрессия апоптоза не представляется бесспорным и требует дополнительного изучения [51]. Выше мы отмечали сходство прекодиционирования и постконди-

ционирования. Всё же речь идёт о двух разных феноменах, механизм которых должен быть различен. Таких различий пока найдено немного. Так, установлено, что ишемическое прекодиционирование вызывает активацию $p38$ MAPK и JNK [51], в то время как ишемическое посткондиционирование сопровождается ингибированием названных киназ [5, 43]. Видимо, различия в сигнальном механизме пре- и посткондиционирования будут выявлены в будущих исследованиях.

Подводя итог вышесказанному, можно утверждать, что в ишемическом посткондиционировании сердца триггерную роль играют рецепторы аденозина, опиоидов, брадикинина, CGRP, а сигнальная система ишемического посткондиционирования включает в себя: $PI3K$, Akt eNOS, NO, GC , ПКГ, митПКСε1, митПКСε2, мит K_{ATP} -канал, АФК, МРТ-пора или белок Ras, MEK, ERK1/2.

References

1. Zhao Z.Q., Corvera J.S., Halkos M.E., Kerendi F., Wang N.P., Guyton R.A. et al. Inhibition of myocardial injury by ischemic postconditioning during reperfusion: comparison with ischemic preconditioning. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2003; 285(2): H579-88.
2. Maslov L.N., Headrick J.P., Mechoulam R., Krylatov A.V., Lishmanov A.Iu., Barzakh E.I. et al. Role of receptor transactivation in the cardioprotective effects of preconditioning and postconditioning. *Russ Fiziol Zh Im I M Sechenova.* 2012; 98(3): 305-17. (in Russian)
3. Cserepes B., Jancso G., Gasz B., R6cz B., Ferenc A., Benko L. et al. Cardioprotective action of urocortin in early pre- and postconditioning. *Ann N Y Acad Sci.* 2007; 1095: 228-39.
4. Sun H.Y., Wang N.P., Kerendi F., Halkos M., Kin H., Guyton R.A. et al. Hypoxic postconditioning reduces cardiomyocyte loss by inhibiting ROS generation and intracellular Ca^{2+} overload. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2005; 288(4): H1900-8.
5. Sun H.Y., Wang N.P., Halkos M., Kerendi F., Kin H., Guyton R.A. et al. Postconditioning attenuates cardiomyocyte apoptosis via inhibition of JNK and p38 mitogen-activated protein kinase signaling pathways. *Apoptosis.* 2006; 11(9): 1583-93.
6. Wang H.C., Zhang H.F., Guo W.Y., Su H., Zhang K.R., Li Q.X. et al. Hypoxic postconditioning enhances the survival and inhibits apoptosis of cardiomyocytes following reoxygenation: role of peroxynitrite formation. *Apoptosis.* 2006; 11(8): 1453-60.
7. Boengler K., Buechert A., Heinen Y., Roeskes C., Hilfiker-Kleiner D., Heusch G. et al. Cardioprotection by ischemic postconditioning is lost in aged and STAT3-deficient mice. *Circ Res.* 2008; 102(1): 131-5.
8. Dow J., Bhandari A., Kloner R.A. Ischemic postconditioning's benefit on reperfusion ventricular arrhythmias is maintained in the senescent heart. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2008; 13(2): 141-8.
9. Halkos M.E., Kerendi F., Corvera J.S., Wang N.P., Kin H., Payne C.S. et al. Myocardial protection with postconditioning is not enhanced by ischemic preconditioning. *Ann Thorac Surg.* 2004; 78(3): 961-9.

10. Iliodromitis E.K., Zoga A., Vrettou A., Andreadou I., Paraskevaidis I.A., Kaklamanis L. et al. The effectiveness of postconditioning and preconditioning on infarct size in hypercholesterolemic and normal anesthetized rabbits. *Atherosclerosis*. 2006; 188(2): 356-62.
11. Kin H., Zhao Z.Q., Sun H.Y., Wang N.P., Corvera J.S., Halkos M.E. et al. Postconditioning attenuates myocardial ischemia-reperfusion injury by inhibiting events in the early minutes of reperfusion. *Cardiovasc Res*. 2004; 62(1): 74-85.
12. Kin H., Wang N.P., Mykytenko J., Reeves J., Deneve J., Jiang R. et al. Inhibition of myocardial apoptosis by postconditioning is associated with attenuation of oxidative stress-mediated nuclear factor- κ B translocation and TNF release. *Shock*. 2008; 29(6): 761-8.
13. Gottlieb R.A. Mitochondrial signaling in apoptosis: mitochondrial daggers to the breaking heart. *Basic Res Cardiol*. 2003; 98: 242-9.
14. Mocanu M.M., Baxter G.F., Yellon D.M. Caspase inhibition and limitation of myocardial infarct size: protection against lethal reperfusion injury. *Br J Pharmacol*. 2000; 130(2): 197-200.
15. Zhao Z.Q., Vinten-Johansen J. Postconditioning: reduction of reperfusion-induced injury. *Cardiovasc Res*. 2006; 70(2): 200-11.
16. Fang J., Wu L., Chen L. Postconditioning attenuates cardiocyte ultrastructure injury and apoptosis by blocking mitochondrial permeability transition in rats. *Acta Cardiol*. 2008; 63(3): 377-87.
17. Taki J., Higuchi T., Kawashima A., Fukuoka M., Kayano D., Tait J.F. et al. Effect of postconditioning on myocardial ^{99m}Tc -annexin-V uptake: comparison with ischemic preconditioning and caspase inhibitor treatment. *J Nucl Med*. 2007; 48(8): 1301-7.
18. Yellon D.M., Downey J.M. Preconditioning the myocardium: from cellular physiology to clinical cardiology. *Physiol Rev*. 2003; 83: 1113-51.
19. Jordan J.E., Zhao Z.Q., Sato H., Taft S., Vinten-Johansen J. Adenosine A_2 receptor activation attenuates reperfusion injury by inhibiting neutrophil accumulation, superoxide generation and coronary endothelial adherence. *J Pharmacol Exp Ther*. 1997; 280(1): 301-9.
20. Kin H., Zatta A.J., Lofye M.T., Amerson B.S., Halkos M.E., Kerendi F. et al. Postconditioning reduces infarct size via adenosine receptor activation by endogenous adenosine. *Cardiovasc Res*. 2005b; 67(1): 124-33.
21. Yang X.M., Philipp S., Downey J.M., Cohen M.V. Postconditioning's protection is not dependent on circulating blood factors or cells but involves adenosine receptors and requires PI3-kinase and guanylyl cyclase activation. *Basic Res Cardiol*. 2005; 100(1): 57-63.
22. Lu J., Zang W.J., Yu X.J., Jia B., Chorvatova A., Sun L. Effects of postconditioning of adenosine and acetylcholine on the ischemic isolated rat ventricular myocytes. *Eur J Pharmacol*. 2006; 549(1-3): 133-9.
23. Kin H., Zatta A.J., Jiang R., Reeves J.G., Mykytenko J., Sorescu G. et al. Activation of opioid receptors mediates the infarct size reduction by postconditioning. *J Mol Cell Cardiol*. 2005a; 38(5): 827.
24. Wang J., Gao Q., Shen J., Ye T.M., Xia Q. κ -Opioid receptor mediates the cardioprotective effect of ischemic postconditioning. *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2007; 36(1): 41-7.
25. Zatta A.J., Kin H., Yoshishige D., Jiang R., Wang N., Reeves J.G. et al. Evidence that cardioprotection by postconditioning involves preservation of myocardial opioid content and selective opioid receptor activation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2008; 294(3): H1444-51.
26. Chang W.L., Lee S.S., Su M.J. Attenuation of post-ischemia reperfusion injury by thaliporphine and morphine in rat hearts. *J Biomed Sci*. 2005; 12(4): 611-9.
27. Gross E.R., Hsu A.K., Gross G.J. Diabetes abolishes morphine-induced cardioprotection via multiple pathways upstream of glycogen synthase kinase-3 β . *Diabetes*. 2007a; 56(1): 127-36.
28. Gross E.R., Hsu A.K., Gross G.J. GSK3 β inhibition and K_{ATP} channel opening mediate acute opioid-induced cardioprotection at reperfusion. *Basic Res Cardiol*. 2007b; 102(4): 341-9.
29. Chen Z., Li T., Zhang B. Morphine postconditioning protects against reperfusion injury in the isolated rat hearts. *J Surg Res*. 2008; 145(2): 287-94.
30. Jang Y., Xi J., Wang H., Mueller R.A., Mueller R.A., Norfleet E.A. et al. Postconditioning prevents reperfusion injury by activating δ -opioid receptors. *Anesthesiology*. 2008; 108(2): 243-50.
31. Penna C., Mancardi D., Rastaldo R., Losano G., Pagliaro P. Intermittent activation of bradykinin B_2 receptors and mitochondrial K_{ATP} channels trigger cardiac postconditioning through redox signaling. *Cardiovasc Res*. 2007; 75(1): 168-77.
32. Xi L., Das A., Zhao Z.Q., Merino V.F., Bader M., Kukreja R.C. Loss of myocardial ischemic postconditioning in adenosine A_1 and bradykinin B_2 receptors gene knockout mice. *Circulation*. 2008; 118(14): S32-7.
33. Li D., Li N.S., Chen Q.Q., Guo R., Xu P.S., Deng H.W. et al. Calcitonin gene-related peptide-mediated cardioprotection of postconditioning in isolated rat hearts. *Regul Pept*. 2008; 147(1-3): 4-8.
34. Penna C., Rastaldo R., Mancardi D., Raimondo S., Cappello S., Gattullo D. et al. Post-conditioning induced cardioprotection requires signaling through a redox-sensitive mechanism, mitochondrial ATP-sensitive K^+ channel and protein kinase C activation. *Basic Res Cardiol*. 2006; 101(2): 180-9.
35. Tsutsumi Y.M., Yokoyama T., Horikawa Y., Roth D.M., Patel H.H. Reactive oxygen species trigger ischemic and pharmacological postconditioning: *in vivo* and *in vitro* characterization. *Life Sci*. 2007; 81(15): 1223-7.
36. Burley D.S., Baxter G.F. B-type natriuretic peptide at early reperfusion limits infarct size in the rat isolated heart. *Basic Res Cardiol*. 2007; 102(6): 529-1.
37. Tsang A., Hausenloy D.J., Mocanu M.M., Yellon D.M. Postconditioning: a form of «modified reperfusion» protects the myocardium by activating the phosphatidylinositol 3-kinase-Akt pathway. *Circ Res*. 2004; 95(3): 230-2.
38. Bopassa J.C., Ferrera R., Gateau-Roesch O., Couture-Lepetit E., Ovize M. PI3-kinase regulates the mitochondrial transition pore in controlled reperfusion and postconditioning. *Cardiovasc Res*. 2006; 69(1): 178-85.
39. Yang X.M., Krieg T., Cui L., Downey J.M., Cohen M.V. NECA and bradykinin at reperfusion reduce infarction in rabbit hearts by signaling through PI3K, ERK, and NO. *J Mol Cell Cardiol*. 2004; 36(3): 411-21.
40. Darling C.E., Jiang R., Maynard M., Whittaker P., Vinten-Johansen J., Przyklenk K. Postconditioning via stuttering reperfusion limits myocardial infarct size in rabbit hearts: role of ERK1/2. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2005; 289(4): H1618-26.

41. Schwartz L.M., Lagranha C.J. Ischemic postconditioning during reperfusion activates Akt and ERK without protecting against lethal myocardial ischemia-reperfusion injury in pigs. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2006; 290(3): H1011-8.
42. Zatta A.J., Kin H., Lee G., Wang N., Jiang R., Lust R. et al. Infarct-sparing effect of myocardial postconditioning is dependent on protein kinase C signaling. *Cardiovasc Res.* 2006; 70(2): 315-24.
43. Zhao Z.Q., Sun H.Y., Wang N.P., Kin H., Guyton R.A., Vinten-Johansen J. Hypoxic postconditioning attenuates cardiomyocyte apoptosis via inhibition JNK and p38 kinases pathway. *J Mol Cell Cardiol.* 2005; 38 (5): 870.
44. Vinten-Johansen J., Zhao Z.Q., Zatta A.J., Kin H., Halkos M.E., Kerendi F. Postconditioning — a new link in nature's armor against myocardial ischemia-reperfusion injury. *Basic Res Cardiol.* 2005; 100(4): 295-310.
45. Gateau-Roesch O., Argaud L., Ovize M. Mitochondrial permeability transition pore and postconditioning. *Cardiovasc Res.* 2006; 70(2): 264-73.
46. Halestrap A.P., Clarke S.J., Javadov S.A. Mitochondrial permeability transition pore opening during myocardial reperfusion — a target for cardioprotection. *Cardiovasc Res.* 2004; 61(3): 372-85.
47. Argaud L., Gateau-Roesch O., Raissy O., Loufouat J., Robert D., Ovize M. Postconditioning inhibits mitochondrial permeability transition. *Circulation.* 2005; 111(2): 194-7.
48. Kuno A., Solenkova N.V., Solodushko V., Dost T., Liu Y., Yang X.M. et al. Infarct limitation by a protein kinase G activator at reperfusion in rabbit hearts is dependent on sensitizing the heart to A_{2b} agonists by protein kinase C. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2008; 295(3): H1288-95.
49. Costa A.D., Garlid K.D., West I.C., Lincoln T.M., Downey J.M., Cohen M.V., et al. Protein kinase G transmits the cardioprotective signal from cytosol to mitochondria. *Circ Res.* 2005; 97(4): 329-36.
50. Costa A.D., Jakob R., Costa C.L., Andrukhiv K., West I.C., Garlid K.D. The mechanism by which the mitochondrial ATP-sensitive K⁺ channel opening and H₂O₂ inhibit the mitochondrial permeability transition. *J Biol Chem.* 2006; 281(30): 20801-8.
51. Hausenloy D.J., Yellon D.M. Preconditioning and postconditioning: united at reperfusion. *Pharmacol Ther.* 2007; 116(2): 173-91.

Сведения об авторах:

Горбунов Александр Сергеевич, канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. экспериментальной кардиологии, НИИ кардиологии Томский НИМЦ