

Феномен прекондиционирования в аспектах ишемического повреждения головного мозга

Чефранова Ж. Ю.

д.м.н., профессор, заведующая, кафедра нервных болезней и восстановительной медицины

Яценко Е. А.

старший преподаватель, кафедра нервных болезней и восстановительной медицины

Лысых Е. А.

ассистент, кафедра нервных болезней и восстановительной медицины

Капустина З. А.

студентка 6 курса, Медицинский институт, специальность «Лечебное дело»

ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород

Автор для корреспонденции: Капустина Злата Александровна, **e-mail:** yourfuturedoctor24@gmail.com

Финансирование: исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Аннотация

Ишемический инсульт является наиболее распространенной тяжелой патологией среди всех форм сосудистых поражений головного мозга. На сегодняшний день проблема патогенетической терапии является актуальной ввиду высокой летальности и стойкой инвалидизации пациентов, перенесших инсульт. Цель исследования. Изучение внутренних генетически детерминированных компенсаторно-приспособительных защитных механизмов, выработанных в процессе эволюции, как патогенетического метода в лечении ишемического инсульта. Материал и методы исследования. Был проведен аналитический обзор опубликованных в период 2000-2017 гг. научных работ, посвященных экспериментальным исследованиям ишемического прекондиционирования российских и зарубежных авторов. В ходе исследования детально рассматривается возможность клинического применения данного метода, приводятся данные об эффективности эндогенных защитных механизмов и геномики прекодиционирования, делается заключение об актуальности и научно-практической значимости проведенных исследований.

Ключевые слова: ишемическое прекондиционирование, ишемический инсульт, ишемическая толерантность, нейропротекция

doi: 10.29234/2308-9113-2019-7-1-109-122

Введение

Острые нарушения мозгового кровообращения являются одной из основных причин стойкой инвалидизации и высокой летальности в современном мире. Ежегодно в России регистрируется около 460 тысяч цереброваскулярных заболеваний, среди которых ишемический инсульт занимает лидирующую позицию [1,9]. Необходимо подчеркнуть,

что 15 % больных, перенесших инсульт, имели в анамнезе неврологическую симптоматику в виде ТИА [27]. В последние годы частота ишемических инсультов стала превышать в 3 раза количество инфарктов миокарда. По данным Всероссийского центра профилактической медицины, от цереброваскулярных заболеваний умирает 25% мужчин и 39% женщин. В связи с этим одной из актуальных задач неврологии является поиск путей, направленных на защиту ткани мозга от ишемического воздействия, то есть нейропротекцию. Терапевтические и хирургические подходы к лечению цереброваскулярных заболеваний и, в частности, инсультов не всегда оказываются достаточно эффективными [10]. Поэтому особый интерес вызывает возможность использования заложенных в человеческом организме ресурсов.

Эволюционный механизм адаптации

В процессе эволюции животные стали способны к адаптации к вредоносным и повреждающим агентам. Регулярное воздействие различных патогенов способствует перестройке обмена веществ и, впоследствии, дальнейшее влияние этих триггеров не приводит к развитию необратимого повреждения [12]. Так, например, у ткани головного мозга сформировались механизмы адаптации к условиям гипоксии и снижению поступления глюкозы. Установлено, что органы и ткани, которые подверглись обратимой ишемии, не вызывающей структурного повреждения, в последующем способны перенести более тяжелый эпизод ишемии с меньшими потерями. В настоящее время этот феномен носит название ишемического прекодиционирования. В рамках клинической неврологии данный эффект рассматривается как один из потенциальных терапевтических подходов к защите головного мозга у пациентов, входящих в группу риска по острым нарушениям мозгового кровообращения. Раскрытие и изучение механизмов ишемического прекодиционирования может стать основой для создания лекарственных препаратов, направленных на предупреждение ишемических повреждений головного мозга.

В зависимости от вида гипоксии выделяют два вида прекодиционирования:

1. Ишемическое, то есть циркуляторная гипоксия головного мозга. Её можно воспроизвести путем попеременного пережатия и реперфузии сонных артерий.
2. Гипоксическое – экзогенная гипоксия. Она достигается путем периодического вдыхания газовой смеси, обедненной кислородом.

Фармакологическая нейропротекция

Сравнительно малоизученным со стороны патогенеза остается феномен дистантного прекондиционирования, суть которого состоит в том, что кратковременные эпизоды ишемии одного органа повышают устойчивость другого органа к тяжелым ишемическим повреждениям [40]. Наибольшего развития данная концепция достигла при изучении сердца [32,35], однако этот феномен был установлен и при моделировании глобальной ишемии мозга [38]. Опубликовано несколько работ, где показано, что ишемическое прекондиционирование задних конечностей у самцов белых беспородных крыс вызывает защиту головного мозга от последующей ишемии [24]. Были высказаны предположения, что кратковременная ишемия и реперфузия способствуют выбросу гуморальных факторов в системный кровоток, которые повышают устойчивость тканей к повреждающему действию ишемии [14,22,23,26]. К ним могут быть отнесены эндогенные каннабиноиды, эритропоэтин и опиоидные пептиды, синтетические аналоги которых могут быть использованы в качестве фармакологической нейропротекции. Установлено, что эффективность немедикаментозных мероприятий значительно повышается при одновременном использовании вместе с ишемическим прекондиционированием лекарственных препаратов, повышающих устойчивость нервных клеток головного мозга к ишемии, а также стимулирующих репаративные и защитные процессы – фармакологическое прекондиционирование [4]. Так, при изучении защитных эффектов ингаляционных анестетиков на моделях фокальной ишемии мозга крыс [45] было установлено, что 30-ти минутная ингаляция 1,5 МАК изофлурана или севофлурана, предшествующая 90-минутной окклюзии среднемозговой артерии, уменьшала зону инфаркта на 50-60%. В настоящее время также исследуют нейропротективное действие ксенона [33]. Целью исследования [28] было сравнение эффективности различных схем применения рекомбинантного эритропоэтина на неонатальной модели гипоксически-ишемического повреждения мозга крыс. Установлено, что эритропоэтин оказывает дозозависимый нейропротективный эффект. В работе [3] была обоснована возможность применения рекомбинантного эритропоэтина для фармакологического прекондиционирования. Согласно данному исследованию, отмечалось не только снижение объема некротической зоны, но и стимулирование процессов восстановления ишемизированных тканей за счет неоангиогенеза [2]. Помимо рекомбинантного эритропоэтина можно также использовать тадалафил – ингибитор ФДЭ типа 5, введение которого оказывало церебропротективное действие, выражающееся в снижении степени тяжести неврологического дефицита [5].

Ишемическая толерантность

Прекондиционирование также называют ишемической толерантностью, то есть состоянием повышенной устойчивости тканей к ишемическому повреждению. Установлено, что эффекты ишемических воздействий на нейроны головного мозга зависят

от их количества, продолжительности и интервалов времени между ними. Согласно данным исследований [6,30], если интервал между эпизодами ишемии будет слишком короткий, то мозговая ткань станет чувствительной, а не устойчивой к последующим ишемическим воздействиям.

Выделяют следующие фазы ишемической толерантности [13]:

1. Ранняя или острая фаза – её протекторный эффект возникает в течение нескольких минут и длится несколько часов. Она не требует активации генома, влияющего на образование белков *denovo*, а обусловлена различными посттрансляционными модификациями с использованием синтезированных ранее белков: угнетением активности ионных каналов, фосфорилированием и другими биохимическими механизмами.
2. Отсроченная фаза. Защитный потенциал развивается в течение нескольких часов и может продолжаться несколько суток и недель, так как требует синтеза новых белков.

Ишемическое прекондиционирование в тканях головного мозга вызывает именно отсроченную фазу ишемической толерантности, скрытый период развития которой превышает 24 часа. Ранняя фаза толерантности носит эфемерный характер и способна лишь отсрочить гибель нейронов [11].

Установлено, что патогенез патологических состояний, обусловленных ишемией, в разных органах имеет схожие черты, поэтому один триггер может способствовать развитию толерантности к повреждающей дозе другого. Данный феномен носит название «перекрестная толерантность». Ишемический стимул при этом должен быть достаточной силы, чтобы индуцировать толерантность, но при этом не оказывать повреждающего действия на головной мозг. В клинических условиях определить эффективную и безопасную дозу стимула достаточно сложно, поэтому в настоящее время в рамках изучения перекрестной толерантности ведутся поиски такого оптимального стимула, который был бы не менее эффективным, чем ишемия, но более безопасным и удобным в применении.

Геномика прекондиционирования

Важной темой для изучения является также геномика прекондиционирования, которая лежит в основе нейропротективных механизмов. В экспериментах на мышах была создана модель ишемического прекондиционирования с последующим индуцированным инсультом [39]. В рамках данного исследования использовали профилирование экспрессии генов для выявления тех, которые отвечали за реализацию защитного

эффекта. Было установлено, что при инсульте повышается экспрессия генов, участвующих в активации стрессового и воспалительного ответа, повышении метаболизма и функций ионных каналов, в то время как на фоне прекодиционирования была отмечена тенденция к ее снижению. В исследованиях [19,41] был определен ген NXS1, экспрессия и активность которого повышалась в микроглиальных клетках в ответ на ишемическое повреждение. Основная задача микроглии – это резорбция некротического детрита, состоящего из клеток, дендритов и миелина. Установлено, что при специфическом выпадении функции гена NXS1 отмечается значительное увеличение ишемического повреждения головного мозга у крыс и мышей. Таким образом, действие микроглии является полезным и служит предпосылкой к восстановлению при ишемии головного мозга. Последующие эксперименты показали, что ишемическое прекодиционирование изменяет ответ генома на ишемическое воздействие путем влияния на процессы транскрипции, что приводит к подавлению обмена веществ и иммунных реакций, снижению активности ионных каналов и увеличению времени кровотечения. Эти изменения сходны со способностью тканей к выживанию в период зимней спячки при сниженном кровотоке и в условиях гипоксии.

Экспериментальные данные эффектов ишемического прекодиционирования

Первые данные о протекторном эффекте кратковременных эпизодах ишемии головного мозга были получены в 1990 г. [31]. Было выявлено, что проведение 2-х минутного пережатия сонных артерий у монгольских песчанок за 24-48 часов до 5-ти минутной ишемии, снижало степень повреждения нейронов. В рамках данного исследования учитывались количественные характеристики обратимой ишемии: кратность периодов и их длительность. Экспериментальным путем было доказано, что 2-х минутная ишемия активировала нейропротективные механизмы, а увеличение её длительности приводило к отсроченному необратимому повреждению головного мозга.

В дальнейшем положительные результаты ишемического прекодиционирования были получены при пережатии одной из средних и внутренних сонных артерий [15]. В ходе эксперимента было установлено, что дозированное использование ишемических воздействий, не приводящих к необратимому повреждению мозгового вещества, способствует активации механизмов нейропротекции, которая подтверждалась гистологическими методами исследования.

Биохимические механизмы ишемического preconditionирования

В основе протекторного действия данного феномена лежит активация системы оксида азота и транскрипционных факторов (NFκB, JNK, HIF-1, CREB), повышение активности систем транспорта и утилизации кислорода, систем антиоксидантной защиты, уменьшение митохондриальной и эндотелиальной дисфункции, синтез ростовых (VEGF, NGF), и нейротрофических факторов (BDNF), белков теплового шока и антиапоптотических белков [20,37]. Preconditionирование также снижает эксайтотоксичность глутамата, способствует выбросу тормозных медиаторов, ограничивает перегрузку клеток ионами кальция в очаге ишемии. Ограничение повреждающих активных форм кислорода и постишемического воспалительного процесса, снижение проницаемости сосудов микроциркуляторного русла и активация системы репарации ДНК в период ишемической реперфузии также являются следствием влияния ишемической толерантности.

Важную роль в реализации защитного эффекта также играют АТФ-зависимые калиевые каналы, которые расположены на плазматических мембранах нейронов, внутренних мембранах митохондрий, в эндотелии и гладкомышечных клетках мозговых сосудов. В основе их протективного эффекта лежит гиперполяризация мембраны и активация механизмов, направленных на препятствие развитию апоптоза [7,8,18].

Нейропротективные эффекты ишемического preconditionирования

Одним из положительных влияний ишемического preconditionирования является его нейропротективный эффект. Перифокальная зона инфаркта – пенумбра – вызывает наибольший интерес при исследовании компенсаторно-восстановительных процессов, развивающихся в ткани головного мозга в условиях ишемии [17,34]. Положительным результатом ишемического preconditionирования является его морфологическое отражение: большая сохранность клеточных элементов, рост дендритов, образование новых синапсов и ограничение воспалительной реакции со стороны глиальных клеток, активный рост нейроглии вокруг очага ишемии [25,36]. По данным литературы, нейроглия обеспечивает гомеостаз и нормальное функционирование нервных клеток, взаимодействует с нейронами посредством химических и электрических синапсов и участвует в межклеточных связях за счет транспорта ионов, метаболитных факторов и вторичных переносчиков. Таким образом, активный рост нейроглии вокруг ишемического очага является компенсаторно-приспособительной реакцией нервной ткани, которая направлена на сохранение и защиту нейрональных функций [42]. В экспериментах, проведенных на грызунах, было также установлено, что ишемическое preconditionирование способно индуцировать нейрогенез.

Клинические исследования ишемического прекондиционирования

Накопленные эмпирические данные о защитном эффекте предшествующих ишемических стимулов и их влияния на клинику и течение последующих эпизодов тяжелой ишемии и, в частности, ишемического инсульта, стали основанием для проведения клинических испытаний. Благодаря многочисленным наблюдениям, было отмечено, что пациенты, длительно страдающие прогрессирующим стенозом брахицефальных артерий, способны адаптироваться к эпизодам ишемии не только за счет развития сосудистых коллатералей, но и за счет повышения устойчивости тканей к гипоксии. И напротив, пациенты с острой окклюзией артериального русла (кардиоэмболия, острый тромбоз), которая развилась без предшествующих эпизодов обратимой ишемии, приводила к тяжелому и необратимому повреждению тканей с развитием зоны инфаркта.

Одно из первых исследований в условиях реальной клинической практики было посвящено изучению влияния предшествующей транзиторной ишемической атаки (ТИА) на исходы перенесенного впоследствии ишемического инсульта [34]. Была установлена связь ТИА с благоприятным функциональным исходом ишемического инсульта, что в дальнейшем стало основанием для более детального изучения. Согласно полученным результатам, была установлена тесная связь между временным интервалом ТИА и выраженностью очагового неврологического дефицита после перенесенного ишемического инсульта. Наиболее благоприятный исход отмечался у пациентов с продолжительностью ТИА от 10 до 20 минут. Также проводились исследования связи перенесенных ТИА и исходов ишемического инсульта в зависимости от его патогенетического подтипа [16]. Было установлено, что предшествующие ТИА связаны с более благоприятными исходами заболевания у больных, перенесших нелакунарный инсульт, в отличие от пациентов с лакунарным ишемическим инсультом.

Изучению ишемического прекондиционирования было посвящено крупномасштабное исследование, проводившееся на базе German Stroke Study [43]. Пациенты были разделены на четыре группы по интервалу времени между предшествующей ТИА и последующим ишемическим инсультом: 1 группа – больше 7 суток; 2 группа – меньше 7 суток; 3 группа – больше 72 часов; 4 группа – меньше 72 часов. В ходе исследования также оценивали исходы ишемического инсульта. На момент госпитализации выраженность неврологического дефицита была достоверно меньше у больных, которые ранее имели эпизоды ТИА.

Главной задачей исследования, проводившегося на базе одной из клиник Германии, являлось изучение защитных механизмов ишемического прекондиционирования с анализом клинических исходов ишемического инсульта и применением инструментальной диагностики для оценки параметров очага инфаркта и состояния кровотока в нем [21,29,44]. В качестве диагностического метода использовали МРТ

головного мозга в режимах перфузии и диффузии в течение первых 12 часов с момента развития первичной симптоматики заболевания. Основываясь на результатах исследования, было установлено, что больные с предшествующими ТИА и меньшим объемом инфаркта мозга имели менее выраженный очаговый неврологический дефицит.

Заключение

Имеющиеся на сегодняшний день результаты рандомизированных контролируемых исследований в условиях клинической практики свидетельствуют об эффективности и потенциальных возможностях применения ишемического прекондиционирования. Но, несмотря на расширение и совершенствование информации о генетических, молекулярных и клеточных компенсаторно-приспособительных механизмах, активизирующихся при ишемическом инсульте, проблема поиска оптимальной и эффективной стратегии интенсивной терапии остается актуальной.

Список литературы

1. Абусуева Б.А., Исмаил-Заде Э.Н., Камчатнов П.Р., Манышева К.Б. Ишемическое прекондиционирование – возможность применения в клинической неврологии. *Практическая медицина* 2017; 1 (102): 22-27.
2. Кладова И.В., Кивва В.Н., Хрипун А.В., Черникова И.В., Страхова Н.Б., Антипова Н.В., Белобородова Т.П., Воробьев И.Ю. Нейропротективные эффекты эритропоэтина: возможности, перспективы и реальность (Обзор литературы). *Медицинский вестник Юга России* 2014; 3: 28-35.
3. Колесник И.М., Покровский М.В., Покровская Т.Г., Гудырев О.С., Даниленко Л.М., Корокин М.В., Алехин С.А., Григоренко А.П., Старосельцева О.А. Фармакологическое прекондиционирование эритропоэтином при ишемии конечности. *Биомедицина* 2011; 4: 90-92.
4. Лихванцев В.В., Мороз В.В., Гребенчиков О.А., Гороховатский Ю.И., Заржецкий Ю.В., Тимошин С.С., Левиков Д.И., Шайбакова В.Л. Ишемическое и фармакологическое прекондиционирование. *Общая реаниматология* 2011; 7 (6): 59-65.
5. Мартынова О. В. Влияние фармакологического прекондиционирования с использованием ингибитора ФДЭ-5 тадалафила на ишемические-реперфузионные повреждения головного мозга крыс. Автореф. дисс. на соискание ученой степени к.б.н. Белгород, 2017.
6. Самойленкова Н.С., Гаврилова С.А., Кошелев В.Б. Защитный эффект гипоксического и ишемического прекондиционирования при локальной ишемии мозга крыс. *Доклады академии наук* 2007; 414 (2): 283-285.
7. Самойленкова Н.С., Гаврилова С.А., Дубина А.И., Худоевков Р.М., Пирогов Ю.А., Кошелев В.Б. Роль АТФ-зависимых калиевых каналов в процессе гипоксического и ишемического прекондиционирования у крыс с фокальной ишемией мозга. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция* 2007; 6 (4): 68-77.
8. Самойленкова Н.С. Защитный эффект прекондиционирования при фокальной ишемии мозга: роль АТФ-зависимых калиевых каналов. Автореф. дисс. на соискание ученой степени к.б.н. Москва. 2008.
9. Суслина З.А., Варакин Ю.А. Эпидемиологические аспекты изучения инсульта. Время подводить итоги. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2007; 1 (2): 22-28.

10. Суслина З.А., Пирадов М.А., Танашян М.М. Принципы лечения острых ишемических нарушений мозгового кровообращения. Суслина З.А. (ред.). Очерки ангионеврологии. М., 2005. Атмосфера: 206-215.
11. Усенко Л.В., Мальцева Л.А. Нейрореаниматология: нейромониторинг, принципы интенсивной терапии, нейрореабилитация: [монография]. Т.2. Днепропетровск, АРТ-ПРЕСС, 2008. С. 296.
12. Хочачка П., Сомеро Дж. Стратегия биохимической адаптации. М.: Мир, 1997. С. 398.
13. Цейтлин А.М., Лубнин А.Ю., Зельман В.Л., Элиава Ш.Ш. Ишемическое прекондиционирование мозга. *Патология кровообращения и кардиохирургия* 2010; 3: 14-22.
14. Шмонин А.А., Панов И.Ю., Симаненкова А.В., Просвирнина М.С., Секанов С.С., Мельникова Е.В., Власов Т.Д. Эндогенная нейропротекция при ишемии мозга: эритропоэтин, пре- и посткондиционирование. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2010; 4 (3): 29-35.
15. Щербак Н.С., Галагудза М.М., Овчинников Д.А., Юкина Г.Ю., Баранцевич Е.Р., Томсон В.В., Шляхто Е.В. Новый способ моделирования обратимой глобальной ишемии головного мозга у крыс. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины* 2011; 152 (11): 592-595.
16. Arboix A., Cabeza N., Garcia-Eroles L. Massons J., Oliveres M., Targa C., Balcells M. Relevance of transient ischemic attack to early neurological recovery after nonlacunar ischemic stroke. *Cerebrovascular Disease* 2004; 18 (4): 304-311.
17. Back T. Pathophysiology of the ischemic penumbra – revision of a concept. *Cellular and Molecular Neurobiology* 1998; 18 (6): 621-638.
18. Ballanyi K. Protective role of neuronal KATP channels in brain hypoxia. *Journal of Experimental Biology* 2004; 207 (18): 3201-3212.
19. Boscia F., Gala R., Pannaccione A., Secondo A., Scorziello A., Di Renzo G., Annunziato L. NCX1 Expression and Functional Activity Increase in Microglia Invading the Infarct Core. *Stroke* 2009; 40 (11): 3608-3617.
20. Cadet J.L., Krasnova I.N. Cellular and Molecular neurobiology of brain preconditioning. *Molecular Neurobiology* 2009; 39 (1): 50-61.
21. Davis S.M., Donnan G.A. Using mismatch on MRI to select thrombolytic responders an attractive hypothesis awaiting confirmation. *Stroke* 2005; 36: 1100-1101.
22. Downey J.M., Davis A.M., Cohen M.V. Signaling pathways in ischemic preconditioning. *Heart Fail Reviews* 2007; 12. (3-4): 181-188.
23. Durukan A., Tatlisumak T. Preconditioning-induced ischemic tolerance: a window into endogenous gearing for cerebroprotection. *Experimental and Translational Stroke Medicine* 2010; 2(1): 2.
24. Hoda M.N., Bhatia K., Hafez S.S., Johnson M.H., Siddiqui S., Ergul A., Zaidi S.K., Fagan S.C., and Hess D.C. Remote Ischemic Preconditioning is Effective After Embolic Stroke in Ovariectomized Female Mice. *Translational Stroke Research* 2014; 5 (4): 484-490.
25. Ito U., Kuroiwa T., Nagasao J., Kawakami E., Oyanagi K. 2006. Temporal profiles of axon terminals, synapses and spines in the ischemic penumbra of the cerebral cortex: ultrastructure of neuronal remodeling. *Stroke* 2006; 37: 2134-2139.
26. Janoff A. Alterations in lysosomes (intracellular enzymes) during shock: Effects of preconditioning (tolerance) and protective drugs. *International Anesthesiology Clinics* 1964; 2: 251-269.
27. Johnston S.C. Ischemic preconditioning from transient ischemic attacks? *Stroke* 2004; 35: 2680-2682.

28. Kellert B.A., McPherson R.J., Juul S.E. Comparison of high-dose recombinant erythropoietin treatment regimens in brain injury newborn rats. *Research in the Field of Pediatrics* 2007; 61 (4): 451-455.
29. Kidwell C.S., Alger J.R., Di Salle F., Starkman S., Villablanca P, Bentson J., Saver J.L. Diffusion MRI in patients with transient ischemic attacks. *Stroke* 1999; 30: 1174-1180.
30. Kirino T. Ischemic tolerance. *Journal of Cerebral Blood Flow Metabolism* 2002; 22 (11): 1283-1296.
31. Kitagawa K., Matsumoto M., Tagaya M., Hata R., Ueda H., Niihobe M., Handa N., Fukunaga R., Kimura K., Mikoshiba K., Kamada T. Ischemic tolerance phenomenon found in the brain. *Brain Research* 1990; 528: 21-24.
32. Liem D.A., Verdouw P.D., Ploeg H., Kazim S., Duncker D.J. Sites of action of adenosine in interorgan preconditioning of the heart. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* 2002; 283 (1): 1129-1137.
33. Luo Y., Ma D., Leong E., Sanders R.D., Yu B., Hossain M., Maze M. Xenon and sevoflurane protect against brain injury in a neonatal asphyxia model. *Anesthesiology* 2008; 109 (5): 782-789.
34. Moncayo J., de Freitas G.R., Bogousslavsky J., Altieri M., van Melle G. Do transient ischemic attacks have a neuroprotective effect. *Neurology* 2000; 54 (11): 2089-2094.
35. Murry C.E., Jennings R.B., Reimer K.A. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation* 1986; 74 (5): 1124-1136.
36. Nedergaard M., Vorstrup S., Astrup J. Cell density in border zone around old small human brain infarcts. *Stroke* 1986; 17: 1129-1137.
37. Obrenovitch T.P. Molecular physiology of preconditioning-induced brain tolerance to ischemia. *Physiological Reviews* 2008; 88: 211-247.
38. Rehni A.K, Singh N., Jaggi A.S., Singh M. Amniotic fluid derived stem cells ameliorate focal cerebral ischemia-reperfusion injury induced behavioral deficits in mice. *Behavioral Brain Research* 2007; 183(1): 95-100.
39. Stenzel-Poore M.P., Stevens S.L., King J.S., Simon R.P. Preconditioning reprograms the response to ischemic injury and primes the emergency of unique endogenous neuroprotective phenotypes: a speculative synthesis. *Stroke* 2007; 38 (2): 680-685.
40. Tapuria N., Kumar Y., Habib M.M., Abu Amara M., Seifalian A.M., Davidson B.R. Remote ischemic preconditioning: a novel protective method from ischemia reperfusion injury – a review. *Journal of Surgical Research* 2008; 150 (2): 304-330.
41. Valsecchi V., Pignataro G., Del Prete A., Sirabella R., Matrone C., Boscia F., Scorziello A., Sisalli M.J., Esposito E., Zambrano N., Di Renzo G., Annunziato L. NXC1 is a novel target gene for hypoxia-inducible factor-1 in ischemic brain preconditioning. *Stroke* 2011; 42(3): 754-763.
42. Verkhratsky A., Butt A. Glial neurobiology. John Wiley and Sons. 2007.
43. Weber R., Diener H., Weimar C. German Stroke Study Collaboration. Why do acute ischemic stroke patients with a preceding transient ischemic attack present with less severe stroke? Insights from the German Stroke study. *European Neurology* 2011; 66 (5): 265-270.
44. Wegener S., Gottschalk B., Jovanovic V. 2004. MRI in Acute Stroke Study Group of German Competence Network Stroke. Transient ischemic attacks before ischemic stroke: preconditioning the human brain. A multicenter magnetic resonance imaging study. *Stroke* 2004; 35: 616-621.
45. Zheng S., Zuo Z. Isoflurane preconditioning reduces purkinje cell death in an in vitro model of rat cerebellar ischemia. *Neuroscience* 2003; 118: 99-106.

Phenomenon of preconditioning in the aspects of the ischemic brain damage

Chepranova Zh. Yu.

Doctor of Medicine, Professor, Head, Chair for Nervous Diseases and Restorative Medicine

Yatsenko Ye. A.

Assistant Professor, Chair for Nervous Diseases and Restorative Medicine

Lisikh Ye. A.

Assistant, Chair for Nervous Diseases and Restorative Medicine

Kapustina Z. A.

Student of the 6th year, Medical institute, Faculty of General Medicine

Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «Belgorod National Research University», Belgorod, Russia

Corresponding Author: Kapustina Zlata Alexandrovna, e-mail: yourfuturedoctor24@gmail.com

Conflict of interest. None declared.

Funding. The study had no sponsorship

Summary

Ischemic stroke is the most common severe pathology among all the forms of cerebrovascular diseases. Nowadays the problem of pathogenetic therapy is relevant because of the high lethality and persistent disability of patients who have suffered from stroke. The aim of the study is to analyze the activation of internal genetically determined compensatory adaptive protective mechanisms which have been developed during the evolution progress and to use it as a pathogenic method of treating for the ischemic insult. The article provides analysis of national and foreign scientific reports from 2000 to 2017, determining the experimental and clinical studies of ischemic preconditioning. The possibility of its application in clinical practice is considered, the data on the effectiveness of endogenous protective mechanisms and neuroprotection are given, the conclusion about the relevance and scientific and practical significance of studies devoted to the phenomenon of preconditioning is made.

Keywords: ischemic preconditioning, ischemic insult, ischemic tolerance, neuroprotection

References

1. Abusueva B.A., Ismailov-Zade E.N., Manisheva K.B. Ishemicheskoe pre kondicionirovaniye – vozmozhnost' primeneniya v klinicheskoy nevrologii. [Ischemic preconditioning – the possibility of application in clinical neurology]. *Practicheskaya medicina [Practical medicine]* 2017; 1 (102): 22-27. (In Russ.)
2. Kladova I.V., Kivva V.N., Hripun A.V., Chernikova I.V., Strahova N.B., Antipova N.V., Beloborodova T.P., Vorob'ev I.Yu. Neyroprotektivniye effekti eritropoetina: vozmozhnosti, perspektivi i real'nost' (Obzor literaturi). [Neuroprotective effects of erythropoietin: opportunities, prospects and reality (Review)]. *Medicinskiy vestnik Yuga Rossii [Medical Bulletin of the South of Russia]* 2014; 3: 28-35. (In Russ.)
3. Kolesnik I.M., Pokrovskiy M.V., Pokrovskaya T.G., Gudirev O.S., Danilenko L.M., Korokin M.V., Alehin S.A., Grigorenko A.P., Starosel'ceva O.A. Farmakologicheskoye pre kondicionirovaniye eritropoetinom pri ishemii konechnosti. [Pharmacological preconditioning by erythropoietin in limb ischemia]. *Biomedicina [Biomedicine]* 2011; 4: 90-92. (In Russ.)
4. Lihvancev V.V., Moroz V.V., Grebenchikov O.A., Gorohovatskiy Yu. I., Zarzhekiy Yu.V., Timoshin S.S., Levikov D.I., Shaibakova V.L. Ishemicheskoe i farmalogicheskoye pre kondicionirovaniye. [Ischemic and Pharmacological Preconditioning]. *Obshaya reanimatologia [General Resuscitation]* 2011; 7 (6): 59-65. (In Russ.)

5. Martinova O.V. 2017. Vliyaniye farmakologicheskogo pre Kondicionirovaniya s ispol'zovaniem inhibitora FDE-5 tadalafila na ishemicheskie-reperfuzionnye povrezhdeniy agolovnogo mozga kris. [Tadalafil as an agent of pharmacological preconditioning in ischemic-reperfusion brain injury]. Abstract. dis. for a scientific degree cand. biol. sciences. [Author's abstract, PhD (Biology) thesis] Belgorod, 2017. (In Russ.)
6. Samoylenkova N.S., Gavrilova S.A., Koshelev V.B. Zashitniy effect gipoksicheskogo i ishemicheskogo pre Kondicionirovaniya pri local'noy ishemii mozga kris [Protective effect of hypoxic and ischemic preconditioning with local cerebral ischemia of rat's brain]. *Doklady Akademii Nauk [Reports of the Academy of Sciences]* 2007; 414 (2): 283-285. (In Russ.)
7. Samoylenkova N.S., Gavrilova S.A., Dubinina A.I., Hudoerkov R.M., Pirogov Yu.A., Koshelev V.B. Rol' ATF-zavisimih kalievih kanalov v processe gipoksicheskogo i ishemicheskogo pre Kondicionirovaniya u kris s fokal'noy ishemiyey mozga. [The role of ATP-dependent potassium channels in the process of hypoxic and ischemic preconditioning in rats' brain with focal cerebral ischemia.]. *Regionarnoye krovoobrasheniye i mikrocirkulyaciya [Regional blood circulation and microcirculation]* 2007; 6 (4): 68-77. (In Russ.)
8. Samoylenkova N.S. 2008. Zashitniy effect pre Kondicionirovaniya pri focal'noy ishemii mozga: rol' ATF-zavisimich kalievih kanalov. [Protective effect of preconditioning in focal brain ischemia: the role of ATP-dependent potassium channels]. Abstract. dis. for a scientific degree cand. biol. sciences [Author's abstract, PhD (Biology) thesis]. Moscow, 2008. (In Russ.)
9. Suslina Z.A., Varakin Yu.A. Epidemiologicheskiye aspekty izucheniya insulta. Vremya podvodit' itogi. [Epidemiological aspects of the study of stroke. It's time to sum up.] *Annali klinicheskoy i eksperimental'noy nevrologii [Annals of Clinical and Experimental Neurology]* 2007; 1 (2): 22-28. (In Russ.)
10. Suslina Z.A., Piradov M.A., Tanashyan M.M. Principi lecheniya ostrih ishemicheskikh narusheniy mozgovogo krovoobrasheniya. [Principles of treating acute ischemic disorders of cerebral circulation]. In: *Ocherki angionevrologii (Suslina Z.A. Editor) M., Atmosfera. 2005: 206-215. (In Russ.)*
11. Usenko L.V., Malceva L.A. Neyroreanimatologiya: neyromonitoring, principy intensivnoy terapii, neyroreabilitatsiya: [monographia]. [Neuroreanimatology: neuromonitoring, principles of intensive care, neurorehabilitation: humorography.]. Vol. 2. Dnepropetrovsk: ART-PRESS, 2008. P.296. (In Russ.)
12. Hochachka P., Somero J. 1997. Strategiya biohimicheskoy adaptatsii. [Biochemical adaptation strategy.].M.: Mir, 1997. P. 398. (In Russ.)
13. Ceitlin A.M., Lubnin A.Yu., Zel'man V.L., Eliava Sh.Sh. Isemicheskoe pre Kondicionirovanie mozga. [The ischemic preconditioning of brain]. *Patologiya krovoobrasheniya i kardiohirurgiya [Blood Circulation Pathology and Cardiac Surgery]* 2010; 3: 14-22. (In Russ.)
14. Shmonin A.A., Panov I.Yu., Simanenkova A.V., Prosvirnova M.S., Sekanov S.S., Mel'nikova E.V., Vlasov T.D. Endogennaya neyroprotekcya pri ishemii mozga: eritropoetin, pre- i postkondicionirovaniye. [Endogenous neuroprotection in cerebral ischemia: erythropoietin, pre- and post-conditioning.]. *Annali klinicheskoy i eksperimental'noy nevrologii [Annals of Clinical and Experimental Neurology]* 2010; 4 (3): 29-35. (In Russ.)
15. Sherbak N.S., Galagudza M.M., Ovchinnikov D.A., Yukina G.Yu., Barancevich E.R., Tomson V.V., Shlyakht E.V. Noviy sposob modelirovaniya obratimoy global'noy ishemii golovnogo mozga u kris [A new method to model reversible global brain ischemia in rats]. *Byulleten' eksperiment'noy biologii i medicine [Bulletin of Experimental Biology and Medicine]* 2011; 152 (11): 592-595. (In Russ.)
16. Arboix A., Cabeza N., Garcia-Eroles L. Massons J., Oliveres M., Targa C., Balcells M. Relevance of transient ischemic attack to early neurological recovery after nonlacunar ischemic stroke. *Cerebrovascular Disease* 2004; 18 (4): 304-311.
17. Back T. Pathophysiology of the ischemic penumbra – revision of a concept. *Cellular and Molecular Neurobiology* 1998; 18 (6): 621-638.

18. Ballanyi K. Protective role of neuronal KATP channels in brain hypoxia. *Journal of Experimental Biology* 2004; 207 (18): 3201-3212.
19. Boscia F., Gala R., Pannaccione A., Secondo A., Scorziello A., Di Renzo G., Annunziato L. NCX1 Expression and Functional Activity Increase in Microglia Invading the Infarct Core. *Stroke* 2009; 40 (11): 3608-3617.
20. Cadet J.L., Krasnova I.N. Cellular and Molecular neurobiology of brain preconditioning. *Molecular Neurobiology* 2009; 39 (1): 50-61.
21. Davis S.M., Donnan G.A. Using mismatch on MRI to select thrombolytic responders an attractive hypothesis awaiting confirmation. *Stroke* 2005; 36: 1100-1101.
22. Downey J.M., Davis A.M., Cohen M.V. Signaling pathways in ischemic preconditioning. *Heart Fail Reviews* 2007; 12. (3-4): 181-188.
23. Durukan A., Tatlisumak T. Preconditioning-induced ischemic tolerance: a window into endogenous gearing for cerebroprotection. *Experimental and Translational Stroke Medicine* 2010; 2(1): 2.
24. Hoda M.N., Bhatia K., Hafez S.S., Johnson M.H., Siddiqui S., Ergul A., Zaidi S.K., Fagan S.C., and Hess D.C. Remote Ischemic Preconditioning is Effective After Embolic Stroke in Ovariectomized Female Mice. *Translational Stroke Research* 2014; 5 (4): 484-490.
25. Ito U., Kuroiwa T., Nagasao J., Kawakami E., Oyanagi K. 2006. Temporal profiles of axon terminals, synapses and spines in the ischemic penumbra of the cerebral cortex: ultrastructure of neuronal remodeling. *Stroke* 2006; 37: 2134-2139.
26. Janoff A. Alterations in lysosomes (intracellular enzymes) during shock: Effects of preconditioning (tolerance) and protective drugs. *International Anesthesiology Clinics* 1964; 2: 251-269.
27. Johnston S.C. Ischemic preconditioning from transient ischemic attacks? *Stroke* 2004; 35: 2680-2682.
28. Kellert B.A., McPherson R.J., Juul S.E. Comparison of high-dose recombinant erythropoietin treatment regimens in brain injury newborn rats. *Research in the Field of Pediatrics* 2007; 61 (4): 451-455.
29. Kidwell C.S., Alger J.R., Di Salle F., Starkman S., Villablanca P, Bentson J., Saver J.L. Diffusion MRI in patients with transient ischemic attacks. *Stroke* 1999; 30: 1174-1180.
30. Kirino T. Ischemic tolerance. *Journal of Cerebral Blood Flow Metabolism* 2002; 22 (11): 1283-1296.
31. Kitagawa K., Matsumoto M., Tagaya M., Hata R., Ueda H., Niihobe M., Handa N., Fukunaga R., Kimura K., Mikoshiba K., Kamada T. Ischemic tolerance phenomenon found in the brain. *Brain Research* 1990; 528: 21-24.
32. Liem D.A., Verdouw P.D., Ploeg H., Kazim S., Duncker D.J. Sites of action of adenosine in interorgan preconditioning of the heart. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* 2002; 283 (1): 1129-1137.
33. Luo Y., Ma D., Leong E., Sanders R.D., Yu B., Hossain M., Maze M. Xenon and sevoflurane protect against brain injury in a neonatal asphyxia model. *Anesthesiology* 2008; 109 (5): 782-789.
34. Moncayo J., de Freitas G.R., Bogousslavsky J., Altieri M., van Melle G. Do transient ischemic attacks have a neuroprotective effect. *Neurology* 2000; 54 (11): 2089-2094.
35. Murry C.E., Jennings R.B., Reimer K.A. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation* 1986; 74 (5): 1124-1136.
36. Nedergaard M., Vorstrup S., Astrup J. Cell density in border zone around old small human brain infarcts. *Stroke* 1986; 17: 1129-1137.

37. Obrenovitch T.P. Molecular physiology of preconditioning-induced brain tolerance to ischemia. *Physiological Reviews* 2008; 88: 211-247.
38. Rehni A.K, Singh N., Jaggi A.S., Singh M. Amniotic fluid derived stem cells ameliorate focal cerebral ischemia-reperfusion injury induced behavioral deficits in mice. *Behavioral Brain Research* 2007; 183(1): 95-100.
39. Stenzel-Poore M.P., Stevens S.L., King J.S., Simon R.P. Preconditioning reprograms the response to ischemic injury and primes the emergency of unique endogenous neuroprotective phenotypes: a speculative synthesis. *Stroke* 2007; 38 (2): 680-685.
40. Tapuria N., Kumar Y., Habib M.M., Abu Amara M., Seifalian A.M., Davidson B.R. Remote ischemic preconditioning: a novel protective method from ischemia reperfusion injury – a review. *Journal of Surgical Research* 2008; 150 (2): 304-330.
41. Valsecchi V., Pignataro G., Del Prete A., Sirabella R., Matrone C., Boscia F., Scorziello A., Sisalli M.J., Esposito E., Zambrano N., Di Renzo G., Annunziato L. NXC1 is a novel target gene for hypoxia-inducible factor-1 in ischemic brain preconditioning. *Stroke* 2011; 42(3): 754-763.
42. Verkhratsky A., Butt A. Glial neurobiology. John Wiley and Sons. 2007.
43. Weber R., Diener H., Weimar C. German Stroke Study Collaboration. Why do acute ischemic stroke patients with a preceding transient ischemic attack present with less severe stroke? Insights from the German Stroke study. *European Neurology* 2011; 66 (5): 265-270.
44. Wegener S., Gottschalk B., Jovanovic V. 2004. MRI in Acute Stroke Study Group of German Competence Network Stroke. Transient ischemic attacks before ischemic stroke: preconditioning the human brain. A multicenter magnetic resonance imaging study. *Stroke* 2004; 35: 616-621.
45. Zheng S., Zuo Z. Isoflurane preconditioning reduces purkinje cell death in an in vitro model of rat cerebellar ischemia. *Neuroscience* 2003; 118: 99-106.