

Биологические механизмы естественной цитопротекции — перспективное направление создания новых лекарственных препаратов для профилактики и лечения преэклампсии

М. В. Покровский¹, В. В. Гуреев¹, Е. Г. Ступакова², О. Е. Анциферова¹,
Т. И. Локтева¹, Л. А. Жилинкова³

¹ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», 308015, Белгород, Россия

² Областное бюджетное учреждение здравоохранения «Областной Перинатальный Центр», 305005, Курск, Россия

³ Курский институт социального образования (филиал) ФГБОУ ВПО «Российский государственный социальный университет», 305029, Курск, Россия

Статья поступила 17.02.2016 г. Принята к печати 21.11.2016 г.

Резюме: Преэклампсия является частым и опасным заболеванием беременных, не имеющим тенденции к снижению. В приведенной статье описывается патогенез преэклампсии в соответствии с последними исследованиями. Одним из перспективных направлений создания лекарственных препаратов для профилактики и лечения преэклампсии может быть активация биологических процессов цитопротекции, возникающих при ишемическом прекондиционировании. Приведены данные экспериментальных исследований и клинические наблюдения, которые позволяют обосновать перспективность указанного направления.

Ключевые слова: преэклампсия; эндотелиальная дисфункция; ишемическое прекондиционирование; фармакологическое прекондиционирование; цитопротекция.

Библиографическое описание: Покровский МВ, Гуреев ВВ, Ступакова ЕГ, Анциферова ОЕ, Локтева ТИ, Жилинкова ЛА. Биологические механизмы естественной цитопротекции — перспективное направление создания новых лекарственных препаратов для профилактики и лечения преэклампсии. Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2016; (4): 20–27.

Преэклампсия является одним из самых частых и опасных заболеваний, встречающихся в акушерской практике. По данным разных авторов частота данной патологии колеблется от 6 до 20 % [1–5]. Летальность при преэклампсии достигает 25 % среди всех случаев материнской смертности [3], преждевременные роды наблюдаются в 20–30 % случаев. Перинатальная заболеваемость составляет 56 %, а перинатальная смертность в 3–4 раза превышает популяционную, достигая 12 % [6].

Этиологические аспекты развития преэклампсии в научных кругах по-прежнему вызывают жаркие дискуссии. Существует несколько теорий развития гестоза: иммунная, теория дезадаптации, ишемии плаценты, гормональная, токсического воздействия, наследственная и т.д. [6–8].

В отношении патогенеза преэклампсии хоть и остается большое количество белых пятен, но определены основные его положения, а все вновь открываемые сведения скорее дополняют полноту патологических событий. Признано, что его ключевым патогенетическим звеном является генерализованная дисфункция эндотелия [9–11].

Выделяют несколько возможных причин, приводящих к нарушению функции эндотелия.

1. Нарушение ангиогенеза и апоптоза в плаценте. Многие авторы при морфологическом исследовании плаценты описывают специфическую гистологическую картину, заключающуюся в диспропорциях развития ее пограничного участка между материнской и

плодными частями [12–14]. Происходит неполная инвазия цитотрофобласта в спиральные артерии матери. Уровень зрелости самих спиральных артерий при преэклампсии не достигает уровня нормальной беременности. В результате спиральные артерии сохраняют эндотелий, эластический слой и средний мышечный слой. Увеличенное пространство между кровотоками в спиральных артериях и ворсинами хориона, а также сохранившаяся способность самих спиральных артерий к вазоконстрикции приводят к ишемии трофобласта и повышению проницаемости фетоплацентарного барьера [14–16].

Гуморальные факторы, образовавшиеся в ответ на ишемию, а также, возможно, антигены плода, прошедшие через фетоплацентарный барьер с повышенной проницаемостью, при попадании в организм матери провоцируют накопление в плазме асимметричного диметиларгинина (ADMA), развитие генерализованной эндотелиальной дисфункции, вторичных ишемических явлений и оксидативного стресса [7, 11, 17, 18]. Перечисленные патологические явления ведут к снижению выработки NO, который является не только вазодилатором, но и опосредует действие и образование факторов роста эндотелия и подавляет апоптоз в плаценте. Таким образом, происходит замыкание порочного круга: дисангиогенез провоцирует недостаток NO, недостаток NO усугубляет дисангиогенез.

2. Накопление в крови беременных женщин метилированных аналогов L-аргинина — асимметрич-

ного диметиларгинина (ADMA) и монометиларгинина (MMA), являющихся эндогенными ингибиторами эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) [19]. NO является мощным сосудорасширяющим фактором, и его недостаток приводит к нарушению вазодилатации. Современные данные свидетельствуют о повышении в материнской плазме концентрации ADMA у женщин с преэклампсией. Многие авторы данное явление считают предшественником преэклампсии [21–23].

3. В патогенезе гестоза нашел свое место и оксидативный стресс [7, 24–26]. Увеличение свободных радикалов и снижение активности антиоксидантных систем может возникать не только как следствие вышеописанных процессов, но и самостоятельно на фоне воздействия внешних факторов. Химически активное соединение — NO легко вовлекается в патологические реакции с образованием пероксинитритов, что снижает его биодоступность и способствует запуску вышеописанных причин эндотелиальной дисфункции или их усугублению по принципу порочного круга. Свободнорадикальное повреждение клеточных структур и недостаток NO приводят также к усилению апоптоза в плаценте, что, несомненно, усиливает дисангиогенез.

Немаловажным фактором является то, что окислительный стресс снижает активность DDAH [27, 28]. Это приводит, как отмечалось выше, к накоплению в крови ADMA и MMA. Таким образом, мы наблюдаем замыкание следующего порочного круга: окислительный стресс усугубляет эндотелиальную дисфункцию, эндотелиальная дисфункция усиливает ишемию и приводит к большему образованию перекисных радикалов.

Существует целый ряд факторов, которые могут служить параллельными путями реализации патологических процессов или замыкания порочных кругов. При ишемии плаценты определяется повышенное содержание эндотелина-1 (ET-1), фактора некроза опухоли (TNF- α) и других провоспалительных интерлейкинов, которые снижают выработку NO [7, 28–30].

В течение всей нормально протекающей беременности в крови определяется повышенное содержание ренина, но чувствительность к нему снижена. При преэклампсии наблюдается повышение чувствительности. Хотя механизмы этого явления до конца не ясны, вовлечение в патологический процесс ренин-ангиотензиновой системы привлекает внимание ряда авторов [31, 32].

Повышенная концентрация гомоцистеина в плазме на ранних сроках беременности коррелирует с более высокой степенью вероятности преэклампсии и задержкой внутриутробного развития [33, 34]. В эксперименте было показано, что во время беременности происходит повышение чувствительности сосудистой стенки к гомоцистеину [35]. Предположительно, это может быть следствием нарушения функции активного центра NO-синтазы — тетрагидробиптерина вследствие окислительного стресса, что приводит к угнетению вазодилатации, вызываемой оксидом азота [35].

Описанная далеко не полная схема патогенеза показывает, что данное заболевание связано с возникновением нескольких порочных кругов, обязательными звеньями которых являются нарушение функции эндотелия или ишемические повреждения. Это определяет сложность этиопатогенетического объяснения данного заболевания и необходимость

комплексного подхода к его лечению, объясняет однородную клинику преэклампсии при различных этиологических факторах. Другими словами, наличия одного ярко выраженного фактора может быть достаточно для запуска сложных патофизиологических событий, приводящих к клинической картине преэклампсии. Однако намного чаще данное заболевание развивается на фоне полного благополучия или слабовыраженных провоцирующих факторов. В данном случае, по всей видимости, играет роль комплексное их действие и взаимопотенцирование, интегральная сумма которых при достижении определенного уровня приводит к развитию этой патологии.

Одним из перспективных направлений для поиска путей профилактики и лечения преэклампсии являются биологические механизмы естественной цитопротекции и системные реакции, возникающие в ответ на короткие эпизоды ишемии-реперфузии. Под механизмами естественной цитопротекции подразумевается комплекс защитных биологических процессов, протекающих при ишемическом прекодиционировании.

История открытия и изучения ишемического прекодиционирования насчитывает более 20 лет [36, 37]. В общепринятом понимании это двухфазное явление заключается в увеличении устойчивости к ишемии ткани или органа после кратковременного эпизода ишемии-реперфузии. Во время ранней фазы («классическое» или «раннее прекодиционирование») происходит выделение целого ряда гуморальных факторов (триггеров): аденозин, брадикинин, опиоиды, свободные радикалы и др. [38–40]. Во время отсроченной фазы ишемического прекодиционирования происходит активация генома. Включается индукция синтеза оксида азота, супероксиддисмутазы и других антиоксидантных ферментов, а также белков теплового шока, которые вовлечены в стабилизацию цитоскелета [40, 41]. Конечным итогом сложных внутриклеточных процессов является открытие K^{+}_{ATP} каналов, что приводит к уменьшению проницаемости мембран для Ca^{2+} [40].

В первые годы основные исследования проводились в направлении изучения изменений в органе, непосредственно подвергнутому ишемическому прекодиционированию (прямое или классическое прекодиционирование). Коротким эпизодам ишемии-реперфузии подвергались органы, на которых проводилось оперативное вмешательство, или органы, подготавливаемые для трансплантации. Данный вариант воспроизведения ишемического прекодиционирования имеет ряд существенных недостатков: возможность проведения только интраоперационно, увеличение общей длительности оперативного вмешательства и т.д.

Воспроизведение коротких эпизодов ишемии-реперфузии после возникновения патологического явления получило название «ишемическое посткодиционирование». Применение его в клинической практике представляется наиболее вероятным, но по силе выраженности защитного эффекта ишемическое посткодиционирование уступает ишемическому прекодиционированию [42].

Ишемия является одним из наиболее сильных и универсальных стимулов в организме. Ишемическое повреждение одного органа не может не отражаться на состоянии соседних органов и вызывает перестройку в функционировании различных систем це-

лого организма. Поэтому ишемическое прекондиционирование нужно рассматривать не как четко ограниченное топографически явление, а как комплекс защитных реакций, затрагивающих различные системы организма в целом. Эти обстоятельства и данные о механизмах реализации защитных процессов ишемического прекондиционирования, полученные при проведении исследований, дали предпосылку для использования наряду с прямым ишемическим прекондиционированием — дистантного ишемического прекондиционирования [42–45]. Оно заключается в том, что после воспроизведения коротких эпизодов ишемии-реперфузии в одном органе (конечность) происходит активация защитных механизмов цитопротекции в других органах (сердце) [44–47]. Именно поэтому в последнее время все больший интерес вызывают исследования не только локальных явлений после эпизода ишемии-реперфузии или его влияния на реологию и тромбообразующие свойства крови [43, 48], но и явлений в соседних органах [43, 47, 49–52]. Реализация данного явления осуществляется за счет гуморальных факторов и изменения активности различных отделов нервной системы [40].

В последнее время в источниках литературы появились данные о сравнительном исследовании эффективности прямого и дистантного прекондиционирования. И хотя результаты проведенных исследований противоречивы, очевидно, что дистантное ишемическое прекондиционирование имеет ряд преимуществ перед прямым ишемическим прекондиционированием, заключающихся не только в удобстве и простоте исполнения, но в наличии системного положительного ответа со стороны других органов и систем [45, 53].

Оригинальным вариантом дистантного ишемического прекондиционирования является гипоксическое прекондиционирование [54, 55]. В данном случае воспроизводится тотальная гипоксия всего организма. Соответственно, гипоксии подвергаются и орган мишень, и отдаленные ткани. Несмотря на то, что подавляющее большинство экспериментальных исследований с использованием гипоксического прекондиционирования появилось только в последние годы, имеются исследования по его использованию в профилактике и лечении заболеваний у людей, проводившиеся намного раньше [54]. Однако, по всей видимости, данная форма лечебных мероприятий будет иметь больше ограничений по сравнению с другими.

Всем известно положительное влияние физических упражнений на здоровье человека. В последних исследованиях было показано, что при выполнении физических упражнений происходит активация внутриклеточных и системных защитных механизмов, как и при коротких эпизодах ишемии-реперфузии [53]. С одной стороны, опубликованные результаты этих исследований частично объясняют механизмы положительных эффектов физических упражнений, с другой — еще больше актуализируют необходимость систематических занятий физической культурой. Для запуска биологических процессов естественной цитопротекции при физических упражнениях большую роль играет длительность и интенсивность нагрузки, как при ишемическом прекондиционировании — длительность ишемического стимула [40, 53], т.е. стимул должен быть достаточным для их активации.

При реализации защитных механизмов биологических процессов, активируемых короткими эпизодами ишемии-реперфузии, происходит вовлечение большого количества внутри- и внеклеточных структур: ионных каналов, внутриклеточных мессенджеров, гуморальных факторов, рецепторных комплексов, ферментов и др. [47, 56–63]. Теоретически, любой из них может быть воспроизведен *in vitro* или являться точкой приложения действия фармакологического агента. Поэтому, с накоплением экспериментальных данных и клинических наблюдений, эволюционно-предопределенным стало появление фармакологического прекондиционирования [64–67]. Использование фармакологических агентов может быть как в режиме прекондиционирования, так и посткондиционирования [67].

В экспериментальных исследованиях при моделировании ADMA-подобной преэклампсии были показаны положительные эффекты коротких эпизодов ишемии-реперфузии, важным моментом которых является активация K^+_{ATP} каналов [68–73]. Использование фармакологических препаратов с прекондиционирующими эффектами также приводило к коррекции морфофункциональных нарушений при ADMA-подобной преэклампсии, а активация K^+_{ATP} каналов является одним из ключевых моментов [74, 75]. В клинической практике описаны данные о положительных эффектах нормобарической гипокситерапии, которую можно рассматривать как гипоксическое прекондиционирование, при профилактике и лечении преэклампсии, что также свидетельствует о перспективности выбранного направления [11].

Приведенные выше результаты экспериментов и клинические данные свидетельствуют о перспективности направления создания лекарственных препаратов для профилактики и лечения преэклампсии, механизм действия которых будет реализовываться через активацию защитных биологических процессов, протекающих при ишемическом прекондиционировании.

ЛИТЕРАТУРА

1. ВОЗ. Материнская смертность. Информационный бюллетень № 348. Май 2012 г. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs348/ru/index.html>.
2. Колгушкина ТН. Гестоз (этиопатогенез, клиника, диагностика, лечение): метод. Рекомендации. Минск: МГМИ; 2000.
3. Шувалова МП, Фролова ОГ, Ратушняк СС, Гребенник ТК, Гусева ЕВ. Преэклампсия и эклампсия как причина материнской смертности. Акушерство и гинекология 2014; (1): 81–7.
4. Резникова ЛБ. Эндотелиопротекторная активность производных ГАМК при экспериментальном гестозе: дис. ... канд. мед. наук. Волгоград; 2013.
5. Федеральная служба государственной статистики. Available from: http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/healthcare/.
6. Савельева ГМ, Шалина РИ, Панина ОБ, Курцер МА. Акушерство: учебник. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011.
7. Sánchez-Aranguren LC, Prada CE, Riaco-Medina CE, Lopez M. Endothelial dysfunction and preeclampsia: role of oxidative stress. Front Physiol. 2014; (5): 372.
8. Scioscia M, Karumanchi SA, Goldman-Wohl D, Robillard PY. Endothelial dysfunction and metabolic syndrome in preeclampsia: an alternative viewpoint. J Reprod Immunol. 2015. pii: S0165-0378(15)00027-3. doi: 10.1016/j.jri.2015.01.009.
9. Зайнулина МС. Эндотелиальная дисфункция и ее маркеры при гестозе. Журнал акушерства и женских болезней 1997; (3): 18–22.

10. Гуреев ВВ. Эндотелиальная дисфункция — центральное звено в патогенезе гестоза. Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия Медицина. Фармация 2012; 4(123): 5–12.
11. Блощинская ИА. Функциональное состояние сосудистого эндотелия и нарушения микроциркуляции при беременности, осложненной гестозом и влияние на них нормобарической гипокситерапии: дис. ... д-ра мед. наук. Хабаровск: 2003.
12. Pereira RD, De Long NE, Wang RC, Yazdi FT, Holloway AC, Raha S. Angiogenesis in the Placenta: The Role of Reactive Oxygen Species Signaling. *Biomed Res Int.* 2015; 2015:814543. doi: 10.1155/2015/814543.
13. Verlohren S, Geusens N, Morton J, Verhaegen I, Hering L, Herse F, et al. Inhibition of trophoblast-induced spiral artery remodeling reduces placental perfusion in rat pregnancy. *Hypertension* 2010; 56(2): 304–10.
14. Ducray JF, Naicker T, Moodley J. Pilot study of comparative placental morphometry in pre-eclamptic and normotensive pregnancies suggests possible maladaptations of the fetal component of the placenta. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2011; 156(1): 29–34.
15. van Oppenraaij RHF, Bergen NE, Duvekot JJ, de Krijger RR, Hop Ir WCJ, Steegers EAP, et al. Placental vascularization in early onset small for gestational age and preeclampsia. *Reprod Sci.* 2011; 18(6): 586–93.
16. Wang QJ, Song BF, Zhang YH, Ma YY, Shao QQ, Liu J, et al. Expression of RGC32 in human normal and preeclamptic placentas and its role in trophoblast cell invasion and migration. *Placenta* 2015; 36(4): 350–6.
17. Блощинская ИА. Роль основных вазоактивных факторов сосудистого эндотелия в развитии гестоза. Российский вестник акушера-гинеколога 2003; (4): 7–10.
18. Сидорова ИС. Гестоз: учебное пособие. М.: Медицина; 2003.
19. Böger RH, Diemert A, Schwedhelm E, Lüneburg N, Maas R, Hecher K. The role of nitric oxide synthase inhibition by asymmetric dimethylarginine in the pathophysiology of preeclampsia. *Gynecol Obstet Invest.* 2010; 69(1): 1–13.
20. Alpoim PN, Godoi LC, Freitas LG, Gomes KB, Dusse LM. Assessment of L-arginine asymmetric 1 dimethyl (ADMA) in early-onset and late-onset (severe) preeclampsia. *Nitric Oxide* 2013; (1): 81–2.
21. Augustine MS, Rogers LK. Measurement of arginine metabolites: regulators of nitric oxide metabolism. *Curr Protoc Toxicol.* 2013. doi: 10.1002/0471140856.tx1716s58.
22. Noorbakhsh M, Kianpour M, Nematbakhsh M. Serum levels of asymmetric dimethylarginine, vascular endothelial growth factor, and nitric oxide metabolite levels in preeclampsia patients. *ISRN Obstet Gynecol.* 2013. doi: 10.1155/2013/104213.
23. Laskowska M, Laskowska K, Oleszczuk J. The relation of maternal serum eNOS, NOSTRIN and ADMA levels with aetiopathogenesis of preeclampsia and/or intrauterine fetal growth restriction. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2015; 28(1): 26–32.
24. Micle O, Muresan M, Antal L. The influence of homocysteine and oxidative stress on pregnancy outcome. *J Med Life* 2012; 5(1): 68–73.
25. Крукиер ИИ. Процессы радикалообразования в плаценте при плацентарной недостаточности. Российский вестник акушера-гинеколога 2004; (4): 6–8.
26. Хецуриани Т. Роль оксигенного стресса и $\sigma 1$ -рецепторов в развитии преэклампсии и ее патогенетическое лечение: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Тбилиси: 2006.
27. Bouras G, Deteros S, Tousoulis D, Giannopoulos G, Chatzis G, Tsounis D, et al. Asymmetric Dimethylarginine (ADMA): a promising biomarker for cardiovascular disease? *Curr Top Med Chem.* 2013; 13(2): 180–200.
28. Yi-Ping Leng, Ni Qiu, Wei-jin Fang, Mei Zhang, Zhi-Min He. Involvement of increased endogenous asymmetric dimethylarginine in the hepatic endoplasmic reticulum stress of type 2 diabetic rats. doi: 10.1371/journal.pone.0097125.
29. Ariza AC, Bobadilla NA, Halhali A. Endothelin 1 and angiotensin II in preeclampsia. *Rev Invest Clin.* 2007; 59(1): 48–56.
30. Guibourdenche J, Leguy MC, Tsatsaris V. Biology and markers of preeclampsia. *Ann Biol Clin.* 2013; 71: 79–87.
31. Blois SM, Dechend R, Barrientos G, Staff AC. A potential pathophysiological role for galectins and the renin-angiotensin system in preeclampsia. *Cell Mol Life Sci.* 2015; 72(1): 39–50.
32. Thomason J, Reyes M, Allen SR, Jones RO, Beeram MR, Kuehl TJ, et al. Elevation of (Pro)Renin and (Pro)Renin Receptor in Preeclampsia. *Am J Hypertens.* 2015; 28(10): 1277–84.
33. Wang J, Cui Y, Ge J, Ma M. Folic acid supplementation attenuates hyperhomocysteinemia-induced preeclampsia-like symptoms in rats. *Neural Regen Res.* 2012; 7(25): 1954–9.
34. Pérez-Sepúlveda A, Espaca-Perrot PP, Fernández XB, Ahumada V, Bustos V, Arraztoa JA, et al. Levels of key enzymes of methionine-homocysteine metabolism in preeclampsia. *Biomed Res Int.* 2013. 2013:731962. doi: 10.1155/2013/731962.
35. Powers RW, Gandley RE, Lykins DL, Roberts JM. Moderate hyperhomocysteinemia decreases endothelial-dependent vasorelaxation in pregnant but not nonpregnant mice. *Hypertension* 2004; 44: 327–33.
36. Щербакова ЕС, Дунаева АР, Загидуллин НШ. Ишемическое preconditionирование в клинике внутренних болезней и сосудистой хирургии. Медицинский вестник Башкортостана 2014; 9(1): 118–23.
37. Карпова ЭС, Котельникова ЕВ, Лямина НП. Ишемическое preconditionирование и его кардиопротективный эффект в программах кардиореабилитации больных с ишемической болезнью сердца после чрескожных коронарных вмешательств. Российский кардиологический журнал 2012; 4(96): 104–8.
38. Griecsová L, Farkašová V, Gáblóvský I, Khandelwal VK, Bernátová I, Tatarková Z, et al. Effect of maturation on the resistance of rat hearts against ischemia. Study of potential molecular mechanisms. *Physiol Res* 2015 Dec 15. [Epub ahead of print].
39. Morris CF, Tahir M, Arshid S, Castro MS, Fontes W. Reconciling the IPC and Two-Hit Models: Dissecting the Underlying Cellular and Molecular Mechanisms of Two Seemingly Opposing Frameworks. *J Immunol Res.* 2015. doi: 10.1155/2015/697193.
40. Allemen RJ, Stewart LM, Tsang AM, Brown DA. Why Does Exercise «Trigger» Adaptive Protective Responses in the Heart? Dose Response. 2015 Jan-Mar; 13(1). doi: 10.2203/dose-response.14–023. Allemen.
41. Veighey K, Macallister RJ. Clinical applications of remote ischemic preconditioning. *Cardiol Res Pract.* 2012. 2012:620681. doi: 10.1155/2012/620681.
42. Kocman EA, Ozatik O, Sahin A, Guney T, Kose AA, Dag I, et al. Effects of ischemic preconditioning protocols on skeletal muscle ischemia-reperfusion injury. *J Surg Res.* 2015; 193(2): 942–52.
43. Lanza GA, Stazi A, Villano A, Torrini F, Milo M, Laurito M. Effect of Remote Ischemic Preconditioning on Platelet Activation Induced by Coronary Procedures. *Am J Cardiol.* 2016; 117(3): 359–65.
44. Kierulf-Lassen C, Kristensen ML, Birn H, Jespersen B, Nørregaard R. No Effect of Remote Ischemic Conditioning Strategies on Recovery from Renal Ischemia-Reperfusion Injury and Protective Molecular Mediators. *PLoS One.* 2015 Dec 31; 10(12): e0146109. doi: 10.1371/journal.pone.0146109. eCollection 2015.
45. Damous LL, da Silva SM, Carbonel AA, Simões MJ, Baracat EC, Montero EF. Progressive Evaluation of Apoptosis, Proliferation, and Angiogenesis in Fresh Rat Ovarian Autografts Under Remote Ischemic Preconditioning. *Reprod Sci.* 2015 Dec 16. pii: 1933719115620493. [Epub ahead of print].
46. Deng QW, Xia ZQ, Qiu YX, Wu Y, Liu JX, Li C, et al. Clinical benefits of aortic cross-clamping versus limb remote ischemic preconditioning in coronary artery bypass grafting with cardiopulmonary bypass: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Surg Res.* 2015; 193(1): 52–68.
47. Баутин АЕ, Галагудза ММ, Даченко СВ, Ташханов ДМ, Маричев АО, Баканов АЮ и др. Влияние дистантного ишемического preconditionирования на течение периоперационного периода при изолированном протезировании аортального клапана. Анестезиология и реаниматология 2014; (3): 11–7.
48. Галлямов НВ. Ишемическое preconditionирование и дистанционное ишемическое preconditionирование у здоровых лиц и больных стабильной стенокардией и их влияние на агрегацию тромбоцитов: дис. ... канд. мед. наук. Казань: 2009.
49. Маслов ЛН, Колар Ф, Криг Т. Дистантное ишемическое preconditionирование. Успехи физиологических наук 2009; (4): 64–78.
50. Björnsson B, Winbladh A, Bojmar L, Sundqvist T, Gullstrand P, Sandström P. Conventional, but not remote ischemic preconditioning, reduces iNOS transcription in liver ischemia/reperfusion. *World J Gastroenterol.* 2014; 20(28): 9506–12.
51. Morris CFM, Tahir M, Arshid S, Castro MS, Fontes W. Reconciling the IPC and Two-Hit Models: Dissecting the Underlying Cellular and Molecular Mechanisms of Two Seemingly Opposing Frameworks. *J Immunol Res.* 2015. doi: 10.1155/2015/697193.

52. Sandanger O, Gao E, Ranheim T, Bliksoen M, Kaasboll OJ, Alfsnes K, et al. NLRP3 inflammasome activation during myocardial ischemia reperfusion is cardioprotective. *Biochem Biophys Res Commun*. 2016; 469(4): 1012–20.
53. Johnsen J, Pryds K, Salman R, Lofgren B, Kristiansen SB, Botker HE. The remote ischemic preconditioning algorithm: effect of number of cycles, cycle duration and effector organ mass on efficacy of protection. *Basic Res Cardiol* 2016; 111(2): 10.
54. Нарыжная НВ, Маслов ЛН, Вычужанова ЕА, Семенцов АС, Подоксенов ЮК, Портниченко АГ и др. Влияние гипоксического preconditionирования на показатели стресс-реакции у крыс. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины* 2015; 159(4): 439.
55. Zarbock A, Schmidt C, Van Aken H, Wempe C, Martens S, Zahn PK, et al. Effects of remote ischemic preconditioning in high-risk patients undergoing cardiac surgery (Remote Impact): a randomized controlled trial. *CMAJ* 2015; 313(21): 2133–41.
56. Saxena S, Shukla D, Bansal A. Expression of Monocarboxylate Transporter Isoforms in Rat Skeletal Muscle Under Hypoxic Preconditioning and Endurance Training. *High Alt Med Biol*. 2016; 17(1): 32–42.
57. Zhao R, Feng J, He G. Hypoxia increases Nrf2-induced HO-1 expression via the PI3K/Akt pathway. *Front Biosci (Landmark Ed)* 2016; 21: 385–96.
58. Zhai X, Lin H, Chen Y, Chen X, Shi J, Chen O, et al. Hyperbaric oxygen preconditioning ameliorates hypoxia-ischemia brain damage by activating Nrf2 expression in vivo and in vitro. *Free Radic Res*. 2016; 4: 1–34.
59. Liu D, Liu X, Zhou T, Yao W, Zhao J, Zheng Z, et al. IRE1-RACK1 axis orchestrates ER stress preconditioning-elicited cytoprotection from ischemia/reperfusion injury in liver. *J Mol Cell Biol*. 2016; 8(2): 144–56.
60. Hong S, Ahn JY, Cho GS, Kim IH, Cho JH, Ahn JH, et al. Monocarboxylate transporter 4 plays a significant role in the neuroprotective mechanism of ischemic preconditioning in transient cerebral ischemia. *Neural Regen Res*. 2015; 10(10): 1604–11.
61. Zhang M, Gong JX, Wang JL, Jiang MY, Li L, Hu YY, et al. P38 MAPK Participates in the Mediation of GLT-1 Up-regulation During the Induction of Brain Ischemic Tolerance by Cerebral Ischemic Preconditioning. *Mol Neurobiol*. 2016 Jan 5. [Epub ahead of print].
62. Ji K, Xue L, Cheng J, Bai Y. Preconditioning of H2S inhalation protects against cerebral ischemia/reperfusion injury by induction of HSP70 through PI3K/Akt/Nrf2 pathway. *Brain Res Bull*. 2016; 121: 68–74.
63. Fang XZ, Huang TF, Wang CJ, Ge YL, Lin SY, Zhang Y. Preconditioning of physiological cyclic stretch attenuated HMGB1 expression in pathologically mechanical stretch-activated A549 cells and ventilator-induced lung injury rats through inhibition of IL-6/STAT3/SOCS3. *Int Immunopharmacol*. 2015; 31: 66–73.
64. Ávalos R, Martínez-Sanz R, Jiménez JJ, Iribarren JL, Montoto J, Lacruz A, et al. Levosimendan preconditioning in patients undergoing elective cardiac surgery with poor ejection fraction. preliminary results. *J Cardiothorac Surg*. 2015; 10(Suppl 1): A310. doi: 10.1186/1749–8090–10-S1-A310.
65. Behnenburg F, Dorsch M, Huhn R, Mally D, Heinen A, Hollmann MW. Impact of Mitochondrial Ca²⁺-Sensitive Potassium (mBKCa) Channels in Sildenafil-Induced Cardioprotection in Rats. *PLoS One*. 2015 Dec 15; 10(12): e0144737. doi: 10.1371/journal.pone.0144737.
66. Ansley DM, Raedschelders K, Choi PT, Wang B, Cook RC, Chen DD. Propofol cardioprotection for on-pump aortocoronary bypass surgery in patients with type 2 diabetes mellitus (PRO-TECT II): a phase 2 randomized-controlled trial. *Can J Anaesth*. 2016; 63(4): 442–5.
67. Li W, Jia D. Pharmacological preconditioning and postconditioning with nicorandil attenuates ischemia/reperfusion-induced myocardial necrosis and apoptosis in hypercholesterolemic rats. *Exp Ther Med*. 2015; 10(6): 2197–205.
68. Гуреев ВВ, Покровский МВ, Корокин МВ, Покровская ТГ, Гудырев ОС, Кочкаров ВИ и др. ADMA-eNOS-детерминированные пути фармакологической коррекции гестоза. Белгород: Издательство БелГУ; 2014.0
69. Гуреев ВВ. Исследование роли дистантного ишемического preconditionирования в коррекции морфофункциональных нарушений короткими эпизодами ишемии-реперфузии в условиях ADMA-подобного гестоза. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»* 2012; (3): 5–9.
70. Гуреев ВВ. Роль inos в коррекции эндотелиальной дисфункции при адма-подобном гестозе короткими эпизодами ишемии-реперфузии в эксперименте. *Фундаментальные исследования* 2012; (8)2: 298–301.
71. Гуреев ВВ. Роль АТФ-зависимых K⁺ каналов в коррекции эндотелиальной дисфункции при адма-подобном гестозе короткими эпизодами ишемии-реперфузии в эксперименте. *Современные проблемы науки и образования* 2012; (5). Available from: <http://www.science-education.ru/105-7053>.
72. Гуреев ВВ, Покровский МВ, Должинов АА, Алехин СА, Должинова ИН, Гуреева ЕГ и др. Коррекция дистантным ишемическим preconditionированием эндотелиальной дисфункции при ADMA-подобном экспериментальном гестозе. *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия Медицина. Фармация* 2012; 4(123): 128–34.
73. Gureev VV, Alehin SA, Pokrovskiy MV, Dolghikov AA, Korokin MV, Gudyrev OS, et al. Remote Ischemic Preconditioning Correction in ADMA-Like Gestosis Model. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences* 2014; 5(5): 1095–8.
74. Гуреев ВВ, Жилинкова ЛА, Ступакова ЕГ. Коррекция эндотелиальной дисфункции никорандилом, тетрагидробиоптерином и резвератролом при моделировании экспериментального гестоза. *Фундаментальные исследования* 2015; (1): 58–62.
75. Гуреев ВВ, Алехин СА, Должинов АА, Мостовой АС. Коррекция ADMA-подобного гестоза в эксперименте. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»* 2012; (1): 14–9.

ОБ АВТОРАХ

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет». Российская Федерация, 308015, Белгород, ул. Победы, 85.

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

Гуреев Владимир Владимирович. Доцент кафедры фармакологии, канд. мед. наук.

Анциферова Оксана Евгеньевна. Аспирант кафедры фармакологии.

Локтева Татьяна Ивановна. Аспирант кафедры фармакологии.

Областное бюджетное учреждение здравоохранения «Областной Перинатальный Центр». Российская Федерация, 305005, Курск, Вячеслава Клыкова проспект, 100.

Ступакова Елена Геннадьевна. Врач-ординатор.

Курский институт социального образования (филиал) ФГБОУ ВПО «Российский государственный социальный университет». Российская Федерация, 305029, Курск, ул. Карла Маркса, 53.

Жилинкова Людмила Анатольевна. Доцент кафедры информационных систем и естественнонаучных дисциплин, канд. тех. наук.

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ

Гуреев Владимир Владимирович; gureev@bsu.edu.ru

BIOLOGICAL MECHANISMS OF NATURAL CYTOPROTECTION — A PROMISING TREND IN THE DEVELOPMENT OF NEW MEDICINES AIMED AT PREVENTION AND TREATMENT OF PREECLAMPSIA

M. V. Pokrovsky¹, V. V. Gureev¹, E. G. Stupakova², O. E. Antsiferova¹, T. I. Lokteva¹, L. A. Zhilinkova³

¹ Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Professional Education
«Belgorod State National Research University», 308014, Belgorod, Russia

² Regional Budget Institution of Health «Regional Perinatal Center»,
305005, Kursk, Russia

³ Kursk Institute of Social Education (Branch) «Russian State Social University»,
305029, Kursk, Russia

Abstract: Preeclampsia is a frequent and dangerous disease in pregnancy which has shown no decrease in incidence. The article describes preeclampsia pathogenesis as reported in recent studies. A promising trend in the development of new medicines aimed at prevention and treatment of preeclampsia is the activation of biological processes of cytoprotection which arise during ischemic preconditioning. The article cites experimental and clinical data that help to justify the good potential of this area of research.

Key words: preeclampsia; endothelial dysfunction; ischemic preconditioning; pharmacological preconditioning; cytoprotection.

For citation: Pokrovsky MV, Gureev VV, Stupakova EG, Antsiferova OE, Lokteva TI, Zhilinkova LA. Biological mechanisms of natural cytoprotection — a promising trend in the development of new medicines aimed at prevention and treatment of preeclampsia. The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products 2016; (4): 20–27.

REFERENCES

- WHO. Maternal mortality. Newsletter № 348. May 2012 <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs348/ru/index.html> (in Russian).
- Kolgushkina TN. Preeclampsia (etiopathogenesis, clinical picture, diagnosis, treatment): method. Recommendation. Minsk: MGMI; 2000.
- Shuvalova MP, Frolova OG, Ratushnyak SS, Grebennik TK, Guseva EV. Pre-eclampsia and eclampsia as a cause of maternal mortality. *Akusherstvo i ginekologiya* 2014; (1): 81–7 (in Russian).
- Reznikova LB. Endothelioprotective activity of GABA derivatives in experimental gestosis. Dr. Med. Sci [dissertation]. Volgograd; 2013 (in Russian).
- The Federal State Statistics Service. Available from: http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/healthcare/ (in Russian).
- Savelieva GM, Shalina RI, Panina OB, Kurtser MA. Obstetrics: a textbook. Moscow: GEOTAR Media; 2011 (in Russian).
- Sánchez-Aranguren LC, Prada CE, Riaco-Medina CE, Lopez M. Endothelial dysfunction and preeclampsia: role of oxidative stress. *Front Physiol.* 2014; (5): 372.
- Scioscia M, Karumanchi SA, Goldman-Wohl D, Robillard PY. Endothelial dysfunction and metabolic syndrome in preeclampsia: an alternative viewpoint. *J Reprod Immunol.* 2015. pii: S0165-0378(15)00027-3. doi: 10.1016/j.jri.2015.01.009.
- Zainulina MS. Endothelial dysfunction and its markers in preeclampsia. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney* 1997; (3): 18–22 (in Russian).
- Gureev VV. Endothelial dysfunction — a central element in the pathogenesis of preeclampsia. *Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta* 2012; 4(123): 5–12 (in Russian).
- Bloschinskaya IA. The functional state of the vascular endothelium and microcirculation disorders in pregnancy complicated by preeclampsia and the effects of normobaric hypoxic therapy. Dr. Med. Sci [dissertation]. Khabarovsk: 2003 (in Russian).
- Pereira RD, De Long NE, Wang RC, Yazdi FT, Holloway AC, Raha S. Angiogenesis in the Placenta: The Role of Reactive Oxygen Species Signaling. *Biomed Res Int.* 2015; 2015:814543. doi: 10.1155/2015/814543.
- Verloren S, Geusens N, Morton J, Verhaegen I, Hering L, Herse F, et al. Inhibition of trophoblast-induced spiral artery remodeling reduces placental perfusion in rat pregnancy. *Hypertension* 2010; 56(2): 304–10.
- Ducray JF, Naicker T, Moodley J. Pilot study of comparative placental morphometry in pre-eclamptic and normotensive pregnancies suggests possible maladaptations of the fetal component of the placenta. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2011; 156(1): 29–34.
- van Oppenraaij RHF, Bergen NE, Duvekot JJ, de Krijger RR, Hop Ir WCJ, Steegers EAP, et al. Placental vascularization in early onset small for gestational age and preeclampsia. *Reprod Sci.* 2011; 18(6): 586–93.
- Wang QJ, Song BF, Zhang YH, Ma YY, Shao QQ, Liu J, et al. Expression of RGC32 in human normal and preeclamptic placentas and its role in trophoblast cell invasion and migration. *Placenta* 2015; 36(4): 350–6.
- Bloschinskaya IA. The role of the main vasoactive factors of the vascular endothelium in the development of preeclampsia. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa* 2003; (4): 7–10 (in Russian).
- Sidorova IS. Preeclampsia. Moscow: Meditsina; 2003 (in Russian).
- Böger RH, Diemert A, Schwedhelm E, Lønborg N, Maas R, Hecher K. The role of nitric oxide synthase inhibition by asymmetric dimethylarginine in the pathophysiology of preeclampsia. *Gynecol Obstet Invest.* 2010; 69(1): 1–13.
- Alpoim PN, Godoi LC, Freitas LG, Gomes KB, Dusse LM. Assessment of L-arginine asymmetric 1 dimethyl (ADMA) in early-onset and late-onset (severe) preeclampsia. *Nitric Oxide* 2013; (1): 81–2.
- Augustine MS, Rogers LK. Measurement of arginine metabolites: regulators of nitric oxide metabolism. *Curr Protoc Toxicol.* 2013. doi: 10.1002/0471140856.tx1716s58.
- Noorbakhsh M, Kianpour M, Nematbakhsh M. Serum levels of asymmetric dimethylarginine, vascular endothelial growth factor, and nitric oxide metabolite levels in preeclampsia patients. *ISRN Obstet Gynecol.* 2013. doi: 10.1155/2013/104213.
- Laskowska M, Laskowska K, Oleszczuk J. The relation of maternal serum eNOS, NOSTRIN and ADMA levels with aetiopathogenesis of preeclampsia and/or intrauterine fetal growth restriction. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2015; 28(1): 26–32.
- Micle O, Muresan M, Antal L. The influence of homocysteine and oxidative stress on pregnancy outcome. *J Med Life* 2012; 5(1): 68–73.
- Krukier II. The processes of radical formation in the placenta during placental insufficiency. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa* 2004; (4): 6–8 (in Russian).
- Khetsuriani T. Role of oxygenic stress and $\sigma 1$ -receptors in the development of pre-eclampsia and its pathogenetic treatment. Dr. Med. Sci [thesis]. Tbilisi: 2006 (in Russian).
- Bouras G, Deteoro S, Tousoulis D, Giannopoulos G, Chatzis G, Tsonis D, et al. Asymmetric Dimethylarginine (ADMA): a promising biomarker for cardiovascular disease? *Curr Top Med Chem.* 2013; 13(2): 180–200.
- Yi-Ping Leng, Ni Qiu, Wei-jin Fang, Mei Zhang, Zhi-Min He. Involvement of increased endogenous asymmetric dimethylarginine in the hepatic endoplasmic reticulum stress of type 2 diabetic rats. doi: 10.1371/journal.pone.0097125.
- Ariza AC, Bobadilla NA, Halhali A. Endothelin 1 and angiotensin II in preeclampsia. *Rev Invest Clin.* 2007; 59(1): 48–56.
- Guibourdenche J, Leguy MC, Tsatsaris V. Biology and markers of preeclampsia. *Ann Biol Clin.* 2013; 71: 79–87.

31. Blois SM, Dechend R, Barrientos G, Staff AC. A potential pathophysiological role for galectins and the renin-angiotensin system in preeclampsia. *Cell Mol Life Sci*. 2015; 72(1): 39–50.
32. Thomason J, Reyes M, Allen SR, Jones RO, Beeram MR, Kuehl TJ, et al. Elevation of (Pro)Renin and (Pro)Renin Receptor in Preeclampsia. *Am J Hypertens*. 2015; 28(10): 1277–84.
33. Wang J, Cui Y, Ge J, Ma M. Folic acid supplementation attenuates hyperhomocysteinemia-induced preeclampsia-like symptoms in rats. *Neural Regen Res*. 2012; 7(25): 1954–9.
34. Pérez-Sepúlveda A, Espaca-Perrot PP, Fernández XB, Ahumada V, Bustos V, Arraztoa JA, et al. Levels of key enzymes of methionine-homocysteine metabolism in preeclampsia. *Biomed Res Int*. 2013. 2013;731962. doi: 10.1155/2013/731962.
35. Powers RW, Gandley RE, Lykins DL, Roberts JM. Moderate hyperhomocysteinemia decreases endothelial-dependent vasorelaxation in pregnant but not nonpregnant mice. *Hypertension* 2004; 44: 327–33.
36. Shcherbakova ES, Dunaeva AR, Zagidullin NSh. Ischemic preconditioning in internal medicine and vascular surgery. *Meditsinskiy vestnik Bashkortostana* 2014; 9(1): 118–23 (in Russian).
37. Karpov ES, Kotelnikova EV, Lyamina NP. Ischemic preconditioning and its cardioprotective effect in patients with cardio-rehabilitation programs with coronary heart disease after percutaneous coronary intervention. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal* 2012; 4(96): 104–8 (in Russian).
38. Griecsová L, Farkašová V, Gáblovský I, Khandelwal VK, Bernátová I, Tatarková Z, et al. Effect of maturation on the resistance of rat hearts against ischemia. Study of potential molecular mechanisms. *Physiol Res* 2015 Dec 15. [Epub ahead of print].
39. Morris CF, Tahir M, Arshid S, Castro MS, Fontes W. Reconciling the IPC and Two-Hit Models: Dissecting the Underlying Cellular and Molecular Mechanisms of Two Seemingly Opposing Frameworks. *J Immunol Res*. 2015. doi: 10.1155/2015/697193.
40. Alleman RJ, Stewart LM, Tsang AM, Brown DA. Why Does Exercise «Trigger» Adaptive Protective Responses in the Heart? Dose Response. 2015 Jan-Mar; 13(1). doi: 10.2203/dose-response.14–023.Alleman
41. Veighey K, Macallister RJ. Clinical applications of remote ischemic preconditioning. *Cardiol Res Pract*. 2012. 2012;620681. doi: 10.1155/2012/620681.
42. Kocman EA, Ozatik O, Sahin A, Guney T, Kose AA, Dag I, et al. Effects of ischemic preconditioning protocols on skeletal muscle ischemia-reperfusion injury. *J Surg Res*. 2015; 193(2): 942–52.
43. Lanza GA, Stazi A, Villano A, Torrini F, Milo M, Laurito M. Effect of Remote Ischemic Preconditioning on Platelet Activation Induced by Coronary Procedures. *Am J Cardiol*. 2016; 117(3): 359–65.
44. Kierulf-Lassen C, Kristensen ML, Birn H, Jespersen B, Nørregaard R. No Effect of Remote Ischemic Conditioning Strategies on Recovery from Renal Ischemia-Reperfusion Injury and Protective Molecular Mediators. *PLoS One*. 2015 Dec 31; 10(12): e0146109. doi: 10.1371/journal.pone.0146109. eCollection 2015.
45. Damous LL, da Silva SM, Carbonel AA, Simões MJ, Baracat EC, Montero EF. Progressive Evaluation of Apoptosis, Proliferation, and Angiogenesis in Fresh Rat Ovarian Autografts Under Remote Ischemic Preconditioning. *Reprod Sci*. 2015 Dec 16. pii: 1933719115620493. [Epub ahead of print].
46. Deng QW, Xia ZQ, Qiu YX, Wu Y, Liu JX, Li C, et al. Clinical benefits of aortic cross-clamping versus limb remote ischemic preconditioning in coronary artery bypass grafting with cardiopulmonary bypass: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Surg Res*. 2015; 193(1): 52–68.
47. Bautin AE, Galagudza MM, Datsenko SV, Tashkhanov DM, Marichev AO, Bakanov AU, et al. Effect of ischemic preconditioning on the distant during the perioperative period in isolated aortic valve replacement. *Anesthesiologiya i reanimatologiya* 2014; (3): 11–7 (in Russian).
48. Gallyamov NV. Ischemic preconditioning and remote ischemic preconditioning in healthy subjects and patients with stable angina, and their effect on platelet aggregation. *Dr. Med. Sci [dissertation]*. Kazan; 2009 (in Russian).
49. Maslov LN, Kolar F, Krig T. Distant ischemic preconditioning. *Uspehi fiziologicheskikh nauk* 2009; (4): 64–78 (in Russian).
50. Björnsson B, Winblad A, Bojmar L, Sundqvist T, Gullstrand P, Sandström P. Conventional, but not remote ischemic preconditioning, reduces iNOS transcription in liver ischemia/reperfusion. *World J Gastroenterol*. 2014; 20(28): 9506–12.
51. Morris CFM, Tahir M, Arshid S, Castro MS, Fontes W. Reconciling the IPC and Two-Hit Models: Dissecting the Underlying Cellular and Molecular Mechanisms of Two Seemingly Opposing Frameworks. *J Immunol Res*. 2015. doi: 10.1155/2015/697193.
52. Sandanger O, Gao E, Ranheim T, Bliksoen M, Kaasboll OJ, Alfsnes K, et al. NLRP3 inflammasome activation during myocardial ischemia reperfusion is cardioprotective. *Biochem Biophys Res Commun*. 2016; 469(4): 1012–20.
53. Johnsen J, Pryds K, Salman R, Lofgren B, Kristiansen SB, Botker HE. The remote ischemic preconditioning algorithm: effect of number of cycles, cycle duration and effector organ mass on efficacy of protection. *Basic Res Cardiol* 2016; 111(2): 10.
54. Naryzhnaya NV, Maslov LN, Vychuzhanova EA, Sementsov AS, Podksenov YuK, Portnichenko AG, et al. Effect of hypoxic preconditioning on the indicators of stress reaction in rats. *Bulleten eksperimentalnoy biologii i meditsiny* 2015; 159(4): 439 (in Russian).
55. Zarbock A, Schmidt C, Van Aken H, Wempe C, Martens S, Zahn PK, et al. Effects of remote ischemic preconditioning in high-risk patients undergoing cardiac surgery (Remote Impact): a randomized controlled trial. *CMAJ* 2015; 313(21): 2133–41.
56. Saxena S, Shukla D, Bansal A. Expression of Monocarboxylate Transporter Isoforms in Rat Skeletal Muscle Under Hypoxic Preconditioning and Endurance Training. *High Alt Med Biol*. 2015 Dec 30. [Epub ahead of print].
57. Zhao R, Feng J, He G. Hypoxia increases Nrf2-induced HO-1 expression via the PI3K/Akt pathway. *Front Biosci (Landmark Ed)* 2016; 21: 385–96.
58. Zhai X, Lin H, Chen Y, Chen X, Shi J, Chen O, et al. Hyperbaric oxygen preconditioning ameliorates hypoxia-ischemia brain damage by activating Nrf2 expression in vivo and in vitro. *Free Radic Res*. 2016; 4: 1–34.
59. Liu D, Liu X, Zhou T, Yao W, Zhao J, Zheng Z, et al. IRE1–RACK1 axis orchestrates ER stress preconditioning-elicited cytoprotection from ischemia/reperfusion injury in liver. *J Mol Cell Biol*. 2016; 8(2): 144–56.
60. Hong S, Ahn JY, Cho GS, Kim IH, Cho JH, Ahn JH, et al. Monocarboxylate transporter 4 plays a significant role in the neuroprotective mechanism of ischemic preconditioning in transient cerebral ischemia. *Neural Regen Res*. 2015; 10(10): 1604–11.
61. Zhang M, Gong JX, Wang JL, Jiang MY, Li L, Hu YY, et al. P38 MAPK Participates in the Mediation of GLT-1 Up-regulation During the Induction of Brain Ischemic Tolerance by Cerebral Ischemic Preconditioning. *Mol Neurobiol*. 2016 Jan 5. [Epub ahead of print].
62. Ji K, Xue L, Cheng J, Bai Y. Preconditioning of H2S inhalation protects against cerebral ischemia/reperfusion injury by induction of HSP70 through PI3K/Akt/Nrf2 pathway. *Brain Res Bull*. 2016; 121: 68–74.
63. Fang XZ, Huang TF, Wang CJ, Ge YL, Lin SY, Zhang Y. Preconditioning of physiological cyclic stretch attenuated HMGB1 expression in pathologically mechanical stretch-activated A549 cells and ventilator-induced lung injury rats through inhibition of IL-6/STAT3/SOCS3. *Int Immunopharmacol*. 2015; 31: 66–73.
64. Ávalos R, Martínez-Sanz R, Jiménez JJ, Iribarren JL, Montoto J, Lacruz A, et al. Levosimendan preconditioning in patients undergoing elective cardiac surgery with poor ejection fraction. preliminary results. *J Cardiothorac Surg*. 2015; 10(Suppl 1): A310. doi: 10.1186/1749–8090–10-S1-A310.
65. Behnenburg F, Dorsch M, Huhn R, Mally D, Heinen A, Hollmann MW. Impact of Mitochondrial Ca²⁺ Sensitive Potassium (mBKCa) Channels in Sildenafil-Induced Cardioprotection in Rats. *PLoS One*. 2015 Dec 15; 10(12): e0144737. doi: 10.1371/journal.pone.0144737.
66. Ansley DM, Raedschelders K, Choi PT, Wang B, Cook RC, Chen DD. Propofol cardioprotection for on-pump aortocoronary bypass surgery in patients with type 2 diabetes mellitus (PRO-TECT II): a phase 2 randomized-controlled trial. *Can J Anaesth*. 2016; 63(4): 442–5.
67. Li W, Jia D. Pharmacological preconditioning and postconditioning with nicorandil attenuates ischemia/reperfusion-induced myocardial necrosis and apoptosis in hypercholesterolemic rats. *Exp Ther Med*. 2015; 10(6): 2197–205.
68. Gureev VV, Pokrovsky MV, Korokin MV, Pokrovskaya TG, Gudyrev OS, Kochkarev VI, et al. ADMA-eNOS-deterministic ways of pharmacological correction of preeclampsia. *Belgorod: Izdatelstvo BelGU*; 2014 (in Russian).
69. Gureev VV. Investigation of the role of ischemic preconditioning in the distant correction of morphological and functional disturbances by

- short episodes of ischemia-reperfusion in the condition of ADMA-like preeclampsia. Kursk scientific-practical bulletin «Chelovek i ego zdorovie» 2012; (3): 5–9 (in Russian).
70. Gureev VV. Inos role in the correction of endothelial dysfunction in preeclampsia ADMA-like short episodes of ischemia-reperfusion in the experiment. Fundamentalnye issledovaniya 2012; (8)2: 298–301 (in Russian).
 71. Gureev VV. The role of ATP-sensitive K⁺ channels in the correction of endothelial dysfunction in preeclampsia ADMA-like short episodes of ischemia-reperfusion in the experiment. Sovremennye problem nauki i obrazovaniya 2012; (5). Available from: <http://www.science-education.ru/105-7053> (in Russian).
 72. Gureev VV, Pokrovsky MV, Dolzhikov AA, Alekhin SA, Dolzhikova IN, Gureeva EG, et al. Correction of ischemic preconditioning distant endothelial dysfunction in ADMA-like experimental gestosis. Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta 2012; 4(123): 128–34.
 73. Gureev VV, Alehin SA, Pokrovskiy MV, Dolzhikov AA, Korokin MV, Gudyrev OS, et al. Remote Ischemic Preconditioning Correction in ADMA-Like Gestosis Model. Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences 2014; 5(5): 1095–8 (in Russian).
 74. Gureev VV, Zhilinkova LA, Stupakova EG. Nikorandil tetrahydrobiopterin and resveratrol correction of endothelial dysfunction in modeling experimental preeclampsia. Fundamentalnye issledovaniya 2015; (1): 58–62 (in Russian).
 75. Gureev VV, Alekhin SA, Dolzhikov AA, Mostovoy AS. Correction of ADMA-like preeclampsia in the experiment. Kursk scientific-practical bulletin «Chelovek i ego zdorovie» 2012; (1): 14–9 (in Russian).

AUTHORS

Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Professional Education «Belgorod State National Research University», Pobedy street 85, Belgorod 308014, Russian Federation.

Pokrovsky MV. Head of the Department of Pharmacology. Doctor of Medical Sciences, professor.

Gureev VV. Associate professor of the Department of Pharmacology. Candidate of Medical Sciences.

Antsiferova OE. Graduate student of the Department of Pharmacology.

Lokteva TI. Graduate student of the Department of Pharmacology.

Regional Budget Institution of Health «Regional Perinatal Center», Vyacheslava Klykova avenue 100, Kursk 305005, Russian Federation.

Stupakova EG. Doctor intern.

Kursk Institute of Social Education (Branch) «Russian State Social University», Karl Marx street 53, Kursk 305029, Russian Federation.

Zhilinkova LA. Assistant professor of information systems and scientific disciplines. Candidate of Technical Sciences.