

## Огляди

УДК: 616.12-005.4-06

### ИШЕМИЧЕСКОЕ ПОСТКОНДИЦИОНИРОВАНИЕ

*Н. Т. Ватутин<sup>1,2</sup>, Н. В. Калинин<sup>1</sup>, Т. Д. Бахтеева<sup>1</sup>, В. С. Колесников<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького, Украина

<sup>2</sup> Институт неотложной и восстановительной хирургии имени В. К. Гусака АМН Украины, г. Донецк, Украина

В обзоре представлены современные данные литературы об одном из эндогенных механизмов защиты миокарда от ишемического и реперфузионного повреждения — посткондиционирования. Отдельное внимание уделено истории изучения данного вопроса. Рассмотрены биохимические процессы, лежащие в основе реализации данного механизма, триггеры, инициирующие его запуск, а также перспективы его применения в клинической практике.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** ишемическое посткондиционирование

### ИШЕМІЧНЕ ПОСТКОНДИЦІОНУВАННЯ

*Ватутін Н. Т.<sup>1,2</sup>, Калінікіна Н. В.<sup>1</sup>, Бахтеева Т. Д.<sup>1</sup>, Колесніков В. С.<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> Донецький національний медичний університет імені М. Горького, Україна

<sup>2</sup> Інститут невідкладної та відновної хірургії імені В. К. Гусака АМН України, м. Донецьк, Україна

В огляді представлені сучасні дані літератури стосовно одного з ендогенних механізмів захисту міокарду від ішемічного та реперфузійного пошкодження — посткондиціонування. Окрему увагу було надано історії вивчення даного питання. Розглянуто біохімічні процеси, що лежать в основі реалізації цього механізму, триггери, що ініціюють його запуск, а також перспективи його застосування у клінічній практиці.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** ішемічне посткондиціонування

### ISCHEMIC POSTCONDITIONING

*Vatutin N. T.<sup>1,2</sup>, Kalinkina N. V.<sup>1</sup>, Bakhteeva T. D.<sup>1</sup>, Kolesnikov V. S.<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> Donetsk National Medical University named by M. Gorkiy, Ukraine

<sup>2</sup> Institute of Urgent and Reconstructive Surgery named by V. K. Gusak AMS of Ukraine, Donetsk, Ukraine

Nowadays therapeutical strategy of acute myocardial infarction includes both reperfusion methods and treatment of consequences of blood flow restoring. This review presents recent data of literature on one of endogenous cardioprotection mechanisms, that preserves myocardium from ischemic and reperfusion damage — ischemic postconditioning. Separately we marked at the history of investigation of this question. We examined processes, underlying this mechanism, triggers, that initiate it's launch and its clinical perspectives.

**KEY WORDS:** ischemic postconditioning

Сердечно-сосудистые заболевания и особенно инфаркт миокарда (ИМ) представляют собой серьезную угрозу здоровью и жизни населения. Так, если в 2004 г. от заболеваний сердечно-сосудистой системы (преимущественно от ИМ и инсульта) в мире умерло 17,1 млн человек, то по прогнозам экспертов ВОЗ [1] к 2030 г. эта цифра может увеличиться до 23,6 млн. На сегод-

няшний день лучшей стратегией, направленной на спасение миокарда при острой коронарной катастрофе, является быстрая и эффективная реперфузия ишемизированной сердечной мышцы посредством системного тромболиза или чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ).

В то же время реперфузия сама по себе несёт определённую угрозу для миокарда и

может сопровождаться его контрактильной дисфункцией, поражением микроциркуляторного русла (феномен no-reflow), увеличением размеров некроза и жизнеопасными аритмиями. Данные осложнения, обусловленные восстановлением коронарного кровотока, принято объединять под общим названием — реперфузионные повреждения [2].

### *История поисков*

На протяжении последних десятилетий вёлся интенсивный поиск эффективных способов борьбы с ишемическим и реперфузионным повреждением миокарда. Так, четверть века назад (1986 г.) Murry C. E. et al. [3] описали один из способов кардиопротекции, основанный на активации эндогенных механизмов защиты миокарда от гипоксии. Суть его заключалась в ограничении размеров ИМ под влиянием серии последовательных кратковременных эпизодов ишемии/реперфузии, предшествующих острому стойкому нарушению кровотока. Этот феномен был назван ишемическим прекондиционированием.

Спустя пять лет (1991 г.) Liu G. S. et al. [4] установили, что для активации ишемического прекондиционирования необходима стимуляция аденозиновых рецепторов А1. Так был обнаружен один из основных триггеров этого процесса — аденозин. Позднее были открыты два других механизма запуска ишемического прекондиционирования — с участием брадикинина и опиоидов [5].

Протективный эффект ишемического прекондиционирования в клинике был обнаружен в процессе субанализа результатов исследования ТИМІ-4 (1995) [6], показавшем, что пациенты, страдавшие стенокардией до развития ИМ, имели меньшие размеры зоны некроза и более благоприятное клиническое течение и исход заболевания. Так, частота развития тяжелой сердечной недостаточности (СН) или кардиогенного шока у них составляла 1 %, в то время как в контрольной группе (без стенокардии до ИМ) — 7 % ( $p = 0,006$ ).

Эти данные были подтверждены и в исследовании ТИМІ-9В (1998) [7], по результатам которого у пациентов с предшествующей стенокардией было меньше сердечно-сосудистых событий в первые 30 сут. после развития ИМ и отмечалась тенденция к более низкому уровню креатинфосфокиназы (КФК) в плазме крови по сравнению с контрольной группой. В дальнейшем и другие клинические исследования [8, 9] продемонстрировали благоприятное влияние предшествующей ИМ стенокардии на его течение.

Несомненным достижением в изучении механизмов эндогенной кардиопротекции стала экспериментальная работа Zhao L. Z. et al. (2003) [10], показавшая, что серия последовательных коротких циклов окклюзии/открытия просвета коронарной артерии, производимых уже после того, как был смоделирован ИМ и выполнена реперфузия ишемизированных тканей, приводит к существенному уменьшению зоны некроза и более полному восстановлению кровотока. Этот феномен, получивший название посткондиционирования, был признан ещё одним способом защиты миокарда, непременным условием эффективности которого было его проведение в первые часы ИМ. Впоследствии были описаны [11] и многие другие эффекты посткондиционирования — предотвращение злокачественных нарушений ритма, вызванных реперфузией, сохранение функционального состояния эндотелия коронарных сосудов, предотвращение апоптоза кардиомиоцитов. Исследователи предположили, что феномен посткондиционирования с успехом может быть использован в клинической практике в процессе восстановления кровотока в инфаркт-зависимой артерии при ЧКВ.

Считается [12], что в основе феномена посткондиционирования лежат процессы, практически полностью аналогичные механизмам, обуславливающим процесс прекондиционирования. Ведущим отличием между пре- и посткондиционированием является временной интервал, в котором запускается процесс. Активация первого осуществляется до момента окклюзии инфарктзависимой артерии, второго — сразу после реперфузии. Оба эти механизма представляют собой часть одного целого адаптационного феномена, направленного на сохранение жизнеспособного миокарда в условиях его острого повреждения.

### *Механизмы посткондиционирования*

Весь процесс посткондиционирования условно может быть разделён на три основных этапа [13]. Первый осуществляется путём активации рецепторов аденозина, опиоидов и других веществ-триггеров на поверхности кардиомиоцитов и клеток эндотелия коронарных сосудов. Второй — посредством серии биохимических реакций, во время которых внутриклеточные ферменты передают сигнал с клеточной поверхности на конечные точки-эффекторы. Третий — путём изменения внутреннего гомеостаза кардиомиоцитов. Таким образом, эти процессы, как уже говорилось, напоминают та-

ковые, наблюдаемые в феномене прекодиционирования [12].

В основе первого этапа лежит накопление в сердечной мышце под воздействием коротких эпизодов ишемии определённых веществ-триггеров [14–16]. К ним относят аденозин, опиоиды, а также норадреналин, брадикинин и другие вещества, инициирующие процесс путём активации специфических рецепторов на мембране кардиомиоцитов.

Передача «спасительного» сигнала в процессе посткодиционирования опосредуется активацией ряда внутриклеточных ферментных систем, в первую очередь, протеинкиназ и фосфорилирующих ферментов. Наиболее изученные из них — белки семейства RISK (Reperfusion Injury Salvage Kinases) [17], протеинкиназа А [18] и некоторые изоформы протеинкиназы С [19]. Несмотря на то, что эти белки имеют различные функциональные ниши, все они являются частью единого сигнального механизма клеточной защиты. Заключительным этапом механизма посткодиционирования принято считать активацию белков эффекторов — митохондриальных и сарколеммальных  $K_{\text{ATФ}}$ -каналов и NO-синтазы [20, 21]. Следствием этого является открытие  $K_{\text{ATФ}}$ -каналов сарколеммы и митохондрий клеток миокарда, предотвращение чрезмерного образования активных форм кислорода (АФК), блокирование открытия специфических ионных каналов внутренней мембраны митохондрий и оптимизация метаболизма жирных кислот.

В некоторых работах [22] протеинкиназа С-эпсилон представлена одновременно и как триггер, и как медиатор посткодиционирования. В качестве триггера она участвует в передаче сигнала от протеинкиназы G на митохондриальные калиевые каналы [23]. Она также взаимодействует с митохондриальным каналом переменной проницаемости (Mitochondrial Permeability Transition Pore, МРТР) [24] и вызывает частичную блокаду натрий-кальциевого обменника —  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -exchanger (NCX) [25].

Известно [6], что NCX — АТФ-независимый ионный транспортер, располагающийся на клеточной мембране кардиомиоцитов, способен обменивать один ион кальция на три иона натрия. Он управляется градиентами концентрации этих ионов и мембранным потенциалом. NCX может работать в двух режимах — прямом и обратном. В прямом режиме белок удаляет кальций из клетки, обменивая его на ионы натрия (участвуя таким образом в электро-механическом сопряжении). В обратном режиме он

перемещает кальций из внеклеточного пространства в клетку (что наблюдается при ишемии вследствие внутриклеточного ацидоза и дефицита АТФ). Избыток внутриклеточного кальция, возникающий при реперфузии, приводит к контрактуре кардиомиоцита и разрыву клеточной мембраны. Кроме того, кальций может спровоцировать открытие МРТР и привести к нарушению целостности митохондрий и гибели клетки.

Роль NCX в клеточном гомеостазе довольно сложна и недостаточно изучена, однако в эксперименте уже показан защитный эффект блокады его обратного режима [26], приводившей к уменьшению размера инфаркта [27]. Цитопротекторный эффект блокады обратного тока кальция через NCX-механизм также сопровождается и противоритмическим действием, особенно полезным в период реперфузии [28].

Определённого внимания заслуживает гипотеза посткодиционирования с участием протеосомального протеолиза [29]. Протеосома — это РНК-белковый комплекс, в состав которого входят ферменты-протеазы. В норме в этом комплексе происходит расщепление регуляторных белков, принимающих участие в митотическом цикле клетки. Чрезмерная активация протеосомного фактора приводит к повреждению и лизису некоторых белков и ферментных систем, инициируя реперфузионное повреждение миокарда. В то же время умеренная блокада этого фактора способствует ишемическому посткодиционированию и уменьшает такое повреждение (интересно, что естественным ингибитором протеосомального комплекса является флавоноид кверцетин, уже применяемый в клинике [29] в качестве агента фармакологического посткодиционирования).

Полученные в экспериментальных исследованиях данные свидетельствуют, что потеря целостности сосудистого эндотелия вследствие реперфузионного повреждения приводит к выходу из повреждённых клеток в регионарный кровоток цитокинов и других провоспалительных медиаторов, вызывающих каскад биохимических реакций, препятствующих полному восстановлению кровотока в ишемизированном участке и вызывающих дополнительное повреждение ткани миокарда. При этом использование посткодиционирования позволяет предотвращать дисфункцию эндотелия коронарных сосудов и подавлять адгезию нейтрофилов к их интимае [30].

Одним из проявлений реперфузионного повреждения миокарда являются жизнеопасные аритмии [31]. Реперфузионные та-

хиаритмии могут быть причиной внезапной сердечной смерти при остром ИМ и затрудняют восстановление сократительной функции сердца после кардиopleгии. В недавней работе [32] на модели изолированного сердца экспериментального животного была показана антиаритмическая эффективность посткондиционирования. Авторам, путём создания 2х-минутной ишемии миокарда, удалось прекратить затяжной эпизод фибрилляции желудочков и сохранить на протяжении длительного времени регулярный синусовый ритм, тогда как в контрольной группе фибрилляция продолжалась до конца эксперимента.

Среди патогенетических факторов реперфузионных аритмий большое значение придаётся двум — образованию свободных радикалов и усилению предшествующей электрической гетерогенности миокарда [31]. Оба эти фактора непосредственно связаны с реперфузией. Предполагают, что возобновление ишемии на короткий срок подавляет синтез АФК в реперфузируемом миокарде и, таким образом, прерывает один их механизмов самоподдержания аритмий.

Результаты исследования, выполненного Zhao Z. O. et al. [10], показали, что посткондиционирование ассоциируется со снижением концентрации продукта перекисного окисления липидов — малонового диальдегида в плазме крови экспериментальных животных, а в миокарде — супероксид аниона. Именно снижение продукции свободных радикалов кислорода и торможение перекисного окисления липидов может быть одним из механизмов ишемического посткондиционирования. С другой стороны, глобальная ишемия может быть фактором, приводящим к электрической стабилизации миокарда и, следовательно, влиять на один из основных аритмогенных механизмов — re-entry [33].

### ***Клинические перспективы***

Исходя из результатов экспериментальных работ, в настоящее время обсуждаются два основных направления возможного клинического применения феномена посткондиционирования [34]. Первое предполагает механическое прерывание раннего реперфузионного периода последовательными эпизодами ишемии/реперфузии и, вероятно, сможет применяться в кардиохирургии и интервенционной кардиологии при проведении ЧКВ. Второе, предусматривающее опосредованное воздействие на целевые механизмы посткондиционирования с помощью фармакологических агентов, возможно, будет использоваться в неотложной кардиологии.

Уже проведенные экспериментальные работы [35], показали возможность успешного применения фармакологических агентов с целью инициации данного механизма кардиопротекции. Первые клинические наблюдения [36] подтвердили такую возможность. В настоящее время в Дании проходит крупное исследование POSTCON II, целью которого является определение влияния одного из таких препаратов — синтетического аналога глюкогоноподобного гликопептида-1 — эксенатида на процессы реперфузионного повреждения миокарда у пациентов с ИМ. Способность эксенатида ограничивать зону некроза миокарда и снижать число жизнеопасных аритмий в момент восстановления кровотока уже была показана в экспериментальных исследованиях в лаборатории Университетского госпиталя Копенгагена [33].

В экспериментальных [38] и первых клинических исследованиях [25] также продемонстрирована эффективность антиоксидантов в предотвращении реперфузионного повреждения. Их применение позволяло блокировать образование свободных радикалов в процессе реперфузии. Другие фармакологические препараты, влияющие на внутриклеточный ионный обмен (в частности, никорандил), по всей видимости, могут корректировать электролитный дисбаланс в кардиомиоцитах, подвергшихся ишемии/реперфузии. Такие миметики посткондиционирования, как аденозин, ацетилхолин, опиоиды [39], генистеин [40], изофлюран [41] в будущем, вероятно, также будут применяться для ослабления реперфузионного повреждения миокарда после тромболизиса или рентгенэндоваскулярных вмешательств.

Особое внимание исследователей привлекает использование аденозина. Так, в крупном многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании AMISTAD-II оценивалась эффективность аденозина в дополнение к реперфузионным вмешательствам у 243 больных ИМ с подъемом сегмента ST. Больные рандомизировались на получение аденозина в дозах 70 и 50 мкг/кг/мин. или плацебо в соотношении 1:1:1. Инфузию аденозина начинали в течение 15 мин. до или после реперфузионной терапии (тромболизис/ЧКВ), и продолжали на протяжении 3 ч. Первичными конечными точками исследования служили случаи развития внутригоспитальной застойной СН, первой госпитализации по поводу СН или смерти от любой причины в течение 6 мес. Вторичными конечными точками были общая и сердечно-сосудистая смертность, а также размер ИМ, оцененный через 120–

216 ч. после начала острой коронарной катастрофы с помощью однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с Tc99m-сестаамиби.

Это исследование подтвердило, что использование аденозина в дозе 70 мкг/кг/мин. в дополнение к реперфузионной терапии значительно (на 57 %) уменьшало размеры ИМ. В то же время, влияния на клинические конечные точки не было (отмечен лишь слабый тренд), что, по мнению авторов, связано с недостаточным объемом исследования. Вероятно, для оценки клинической эффективности этого относительно безопасного препарата требуется проведение более крупного исследования.

К недостаткам естественного активатора А1 рецепторов — аденозина, относят неудобство применения, связанное с необходимостью внутривенного введения через инфузомат при тщательном контроле показателей гемодинамики, а также быстрая деградация препарата в кровеносном русле. Поэтому перспективным является создание веществ подобных аденозину, но имеющих более благоприятный фармакокинетический профиль.

Отдельного внимания заслуживают исследования [42], направленные на изучение

«дистанционного» посткондиционирования. Суть данного метода заключается в создании коротких прерывистых эпизодов ишемии в тканях и органах, удаленных от сердца, в результате чего происходит запуск «системного» защитного механизма, в том числе и в миокарде. Эффективность «дистанционного» посткондиционирования продемонстрирована в клиническом исследовании [43], в котором посредством наложения манжеты тонометра на одну из конечностей и серий нагнетания в ней давления, превышающее систолическое, с последующим его снижением, удавалось снизить (в сравнении с контрольной группой) масштабы повреждения миокарда в условиях острой ишемии/реперфузии. В настоящее время в поликлинической больнице S. Matteo (Италия) проводится клиническое исследование, направленное на оценку влияния феномена «дистанционного» посткондиционирования на размер зоны некроза миокарда у пациентов с острым ИМ, которым проводится urgentное ЧКВ [44].

Таким образом, в перспективе ишемическое посткондиционирование может, вероятно, стать одним из эффективных методов защиты миокарда от реперфузионного повреждения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Сергиенко О. М. Выбор препарата группы ингибиторов АПФ : эффективность, безопасность и доступность для пациента / О. М. Сергиенко // Украинский медицинский журнал. — 2011. — № 1 (81). — С. 30—31.
2. Ambrosio G. Reperfusion injury : experimental evidence and clinical implications / G. Ambrosio, I. Tritto // *Am Heart J.* — 1999. — Vol. 138. — P. 69—75.
3. Rezkalla S. H. Preconditioning in humans / S. H. Rezkalla, R. A. Kloner // *Heart Fail Rev.* — 2007. — Vol. 1 (3—4). — P. 201—206.
4. Downey J. M. Ischemic preconditioning : Nature's own cardioprotective intervention / J. M. Downey // *Trends in Cardiovascular Medicine.* — 1992. — Vol. 2. — P. 170—176.
5. Downey J. M. Acetylcholine, Bradykinin, Opioids, and Phenylephrine, but not Adenosine, Trigger Preconditioning by Generating Free Radicals and Opening Mitochondrial K<sub>ATP</sub> Channels / J. M. Downey // *Circulation Research.* — 2001. — Vol. 89. — P. 273—278.
6. Kloner R. A. Previous angina alters in-hospital outcome in TIMI 4. A clinical correlate to preconditioning? / R. A. Kloner // *Circulation.* — 1995. — Vol. 92. — P. 1064—1065.
7. Kloner R. A. and the TIMI-9B Investigators. Prospective temporal analysis of the onset of preinfarction angina versus outcome : an ancillary study in TIMI-9B / R. A. Kloner // *Circulation.* — 1998. — Vol. 97. — P. 1042—1045.
8. Kloner R. A. Ischemic preconditioning and preinfarction angina in the clinical arena / R. A. Kloner // *Nat Clin Pract Cardiovasc Med.* — 2004. — Vol. 1. — P. 96—102.
9. Kloner R. A. Preinfarction angina and exercise : yet another reason to stay physically active / R. A. Kloner // *J Am Coll Cardiol.* — 2001. — Vol. 38. — P. 1366—1368.
10. Zhao Z. Q. Inhibition of myocardial injury by ischemic postconditioning during reperfusion : comparison with ischemic preconditioning / Z. Q. Zhao // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* — 2003. — Vol. 285. — P. 579—584.
11. Couvreur N. Differential effects of postconditioning on myocardial stunning and infarction: a study in conscious dogs and anesthetized rabbits / N. Couvreur // *AJP — Heart.* — 2006. — Vol. 291. — P. 1345—1350.
12. Piper H. Bringing preconditioning and postconditioning into focus / H. Piper // *Cardiovascular Research.* — 2006. — Vol. 70. — P. 167—169.
13. Kloner R. A. Preconditioning, postconditioning and their application to clinical cardiology /

- R. A. Kloner // Cardiovascular Research. — 2006. — Vol. 70. — P. 297—307.
14. Kaljusto M. L. Postconditioning in rats and mice / M. L. Kaljusto // Scand Cardiovasc J. — 2006. — Vol. 70. — P. 334—341.
  15. Kin H. Postconditioning attenuates myocardial ischemia-reperfusion injury by inhibiting events in the early minutes of reperfusion / H. Kin // Cardiovasc Res. — 2004. — Vol. 62. — P. 74—85.
  16. Zhao Z. Q. Inhibition of myocardial injury by ischemic postconditioning during reperfusion: comparison with ischemic preconditioning / Z. Q. Zhao // Am J Physiol (Heart Circ Physiol). — 2003. — Vol. 285. — P. 585—588.
  17. Hausenloy D. J. Reperfusion injury salvage kinase signaling: taking a RISK for cardioprotection / D. J. Hausenloy // Heart Fail Rev. — 2007. — Vol. 12. — P. 217—234.
  18. Insete J. Ischemic preconditioning attenuates calpain-mediated degradation of structural proteins through a protein kinase A-dependent mechanism / J. Insete // Cardiovasc Res. — 2004. — Vol. 64. — P. 105—114.
  19. Hausenloy D. J. Survival kinases in ischemic preconditioning and postconditioning / D. J. Hausenloy // Cardiovasc Res. — 2006. — Vol. 70. — P. 240—253.
  20. Gross G. J. Opioids and myocardial reperfusion injury / G. J. Gross, J. N. Peart // Arch Mal Coeur Vaiss. — 2007. — Vol. 100. — P. 231—237.
  21. Ma X. J. Effect of postconditioning on coronary blood flow velocity and endothelial function in patients with acute myocardial infarction / X. J. Ma, X. H. Zhang, C. M. Li // Scand Cardiovasc J. — 2006. — Vol. 40. — P. 327—333.
  22. Inagaki K. Additive protection of the ischemic heart ex vivo by combined treatment with protein kinase C inhibitor and epsilon-protein kinase C activator / K. Inagaki // Circulation. — 2003. — Vol. 108. — P. 869—875.
  23. Inagaki K. Inhibition of protein kinase C protects against reperfusion injury of the ischemic heart in vivo / K. Inagaki // Circulation. — 2003. — Vol. 108. — P. 2304—2307.
  24. Bright R. Protein kinase C mediates cerebral reperfusion injury in vivo / R. Bright // J Neurosci. — 2004. — Vol. 24. — P. 6880—6888.
  25. Ivanov F. Postconditioning in Acute Myocardial Infarction Patients / F. Ivanov [et al.] // Antioxidants & Redox Signaling. — 2011. — Vol. 14. — P. 811—820.
  26. Kaljusto M. Postconditioning in mouse hearts is inhibited by blocking the reverse mode of the sodium-calcium exchanger / M. Kaljusto // Interact CardioVasc Thorac Surg. — 2010. — Vol. 10. — P. 743—748.
  27. Bouwman R. A. Cardioprotection via activation of protein kinase C-delta depends on modulation of the reverse mode of the Na<sup>+</sup>/Ca<sup>2+</sup> exchanger / R. A. Bouwman [et al.] // Circulation. — 2006. — Vol. 114. — P. 226—232.
  28. Schafer C. Role of the reverse mode of the Na<sup>+</sup>/Ca<sup>2+</sup> exchanger in reoxygenation-induced cardiomyocyte injury / C. Schafer [et al.] // Cardiovasc Res. — 2001. — Vol. 51. — P. 241—250.
  29. Мойбенко О. О. Особливості клітинної смерті кардіоміоцитів при аноксії-реоксигенації / [О. О. Мойбенко, В. Є. Досенко, В. С. Нагибін, Л. В. Тумановська] // Клінічна та експериментальна патологія. — 2004. — № 2. — С. 30—32.
  30. Zhao J. Different effects of postconditioning on myocardial no-reflow in the normal and hypercholesterolemic mini-swines / J. Zhao // Microvascular Research. — 2007. — Vol. 73. — P. 137—142.
  31. Dow J. The Mechanism by Which Ischemic Postconditioning Reduces Reperfusion Arrhythmias in Rats Remains Elusive / J. Dow // J Cardiovasc Pharmacol Ther. — 2009. — Vol. 14. — P. 99—103.
  32. Kloner R. A. Postconditioning markedly attenuates ventricular arrhythmias after ischemia-reperfusion / R. A. Kloner // J Cardiovasc Pharmacol Ther. — 2006. — Vol. 11. — P. 55—63.
  33. Sasaki H. Brief Ischemia-Reperfusion Performed After Prolonged Ischemia (Ischemic Postconditioning) Can Terminate Reperfusion Arrhythmias With no Reduction of Cardiac Function in Rats / H. Sasaki // International Heart Journal. — 2007. — Vol. 48. — P. 205—213.
  34. Treiman M. Ischemic postconditioning: a clinical perspective / M. Treiman // Interventional Cardiology. — 2010. — Vol. 2. — P. 579—589.
  35. Tsang A. Myocardial postconditioning: reperfusion injury revisited / A. Tsang // AJP — Heart. — 2005. — Vol. 289. — P. 2—7.
  36. Baxter G. F. Reperfusion and calculated RISKS: pharmacological postconditioning of human myocardium / G. F. Baxter // British Journal of Pharmacology. — 2008. — Vol. 153. — P. 1—3.
  37. Que L. Glucagon-like peptide-1 and the exenatide analogue AC3174 improve cardiac function, cardiac remodeling, and survival in rats with chronic heart failure / L. Que // Cardiovasc Diabetol. — 2010. — Vol. 9. — P. 76.
  38. Pagliaro P. Cardioprotective Pathways During Reperfusion: Focus on Redox Signaling and Other Modalities of Cell Signaling / P. Pagliaro [et al.] // Antioxidants & Redox Signaling. — 2011. — Vol. 14. — P. 833—850.
  39. Staat P. et al. Postconditioning the human heart / P. Staat [et al.] // Circulation. — 2005. — Vol. 112. — P. 2143—2148.
  40. Tissier R. Pharmacological postconditioning with the phytoestrogen genistein / R. Tissier // J Mol Cell

- Cardiol. — 2006. — Vol. 20. — P. 44—46.
41. Feng J. Isoflurane postconditioning prevents opening of the mitochondrial permeability transition pore through inhibition of glycogen synthase kinase 3beta / J. Feng // *Anesthesiology*. — 2005. — Vol. 103. — P. 987—995.
  42. Andreka G. Remote ischaemic postconditioning protects the heart during acute myocardial infarction in pigs / G. Andreka // *Heart*. — 2007. — Vol. 93. — P. 749 *ClinicalTrials.gov* 752.
  43. Stavros P. Transient Limb Ischemia Induces Remote Preconditioning and Remote Postconditioning in Humans by a  $K_{ATP}$  Channel-Dependent Mechanism / P. Stavros // *Circulation*. — 2007. — Vol. 116. — P. 1386—1395.
  44. *ClinicalTrials.gov* [Електронний ресурс] // Режим доступу до ресурсу : <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00865722?term=postconditioning&rank=14>.

УДК: 616.98:578.8-036.22:577.2

## СТАН СПЕЦИФІЧНОЇ ПРОФІЛАКТИКИ ВІРУСНИХ ІНФЕКЦІЙ В УКРАЇНІ

*А. Ю. Волянський<sup>1</sup>, О. А. Романова<sup>1</sup>, М. М. Попов<sup>2</sup>*

<sup>1</sup> ДУ «Інститут мікробіології та імунології імені І. І. Мечникова НАМН України», м. Харків, Україна

<sup>2</sup> Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Україна

---

Надано огляд літератури стосовно стану вакцинопрофілактики вірусних інфекцій (поліомієліту, кору, червоної висипки, епідемічного паротиту та гепатиту В) в Україні з часу її започаткування. Наведено публікації останніх років, в яких розглядаються проблеми специфічної профілактики вірусних захворювань у нашій країні.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** імунопрофілактика, вірусні інфекції

## СОСТОЯНИЕ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ В УКРАИНЕ

*А. Ю. Волянский<sup>1</sup>, Е. А. Романова<sup>1</sup>, Н. Н. Попов<sup>2</sup>*

<sup>1</sup> ГУ «Институт микробиологии и иммунологии имени И. И. Мечникова НАМН Украины», г. Харьков, Украина

<sup>2</sup> Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина, Украина

---

Представлен обзор литературы по состоянию вакцинопрофилактики вирусных инфекций (полиомиелита, кори, краснухи, эпидемического паротита и гепатита В) в Украине со времени ее внедрения. Приведены публикации последних лет, в которых рассматриваются проблемы специфической профилактики вирусных инфекций в нашей стране.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** иммунопрофилактика, вирусные инфекции

## THE STATE OF SPECIFIC PROPHYLAXIS OF VIRAL INFECTIONS IN UKRAINE

*A. Yu. Volyansky<sup>1</sup>, E. A. Romanova<sup>1</sup>, N. N. Popov<sup>2</sup>*

<sup>1</sup> State establishment «I. I. Mechnikov Institute of Microbiology and Immunology of the National Academy of Medical Science of Ukraine», Kharkov, Ukraine

<sup>2</sup> V. N. Karazin Kharkov National University, Ukraine

---

Ukraine's story of the state of vaccinal prevention of viral infections (poliomyelitis, measles, rubella, mumps, hepatitis B) literature review is offered. Latest publications that contain specific prophylaxis of viral infections problems in our country are given.

**KEY WORDS:** immune prophylaxis, viral infections

---