

Фармакологическое прекондиционирование

М. Ю. Зенько¹, Е. А. Рыбникова^{✉1}

¹ Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, 199034, Россия, Санкт-Петербург, наб. Макарова, д. 6

Сведения об авторах

Зенько Михаил Юрьевич,
SPIN-код: 8129-3948,
ORCID: 0000-0002-9868-0598,
e-mail: zenkomy@infran.ru

Рыбникова Елена Александровна,
SPIN-код: 9663-4704,
ORCID: 0000-0002-8956-726X,
e-mail: rybnikova@infran.ru

Для цитирования:

Зенько, М. Ю., Рыбникова, Е. А.
(2020) Фармакологическое
прекондиционирование.
Интегративная физиология,
т. 1, № 1, с. 32–39. DOI:
10.33910/2687-1270-2020-1-1-32-39

Получена 5 июля 2019; прошла
рецензирование 4 сентября 2019;
принята 12 сентября 2019.

Финансирование: Поддержано
грантом РФФИ №19-015-00336.

Права: © Авторы (2020).
Опубликовано Российским
государственным педагогическим
университетом им. А. И. Герцена.
Открытый доступ на условиях
лицензии CC BY-NC 4.0.

Аннотация. Прекондиционирование — это применение различных превентивных воздействий с целью повышения устойчивости отдельных органов или организма в целом к повреждающим факторам. Существует два основных подхода прекондиционирования — немедикаментозный, основанный на применении физических факторов умеренной интенсивности (гипоксия/ишемия, холодовой и тепловой стресс и др.), и медикаментозный, получивший название *фармакологическое прекондиционирование*. Как следует из названия, фармакологическое прекондиционирование осуществляется путем превентивного использования различных фармакологических агентов и в настоящее время рассматривается как перспективный подход для обеспечения кардио- и нейропротекции. В частности, предварительная фармакологическая подготовка может быть удобна для операционных клинических сценариев. Многие фармакологические агенты, предлагаемые для прекондиционирования, уже имеют многолетний опыт применения в клинике. Данные фармакологические агенты могут использоваться и для иных целей. Например, это ингаляционные анестетики, антибиотики, опиоиды. Другими группами веществ, рассматриваемых для фармакологического прекондиционирования, являются агенты бактериального и эндогенного происхождения: стероидные гормоны, липополисахарид, дефероксамин, эритромицин, тромбин, эритропоэтин. С трансляционной точки зрения тот факт, что профили безопасности многих из этих веществ хорошо изучены и проверены, должен облегчать их быстрое клиническое внедрение и применение. Тем не менее, несмотря на то что многие виды фармакологического прекондиционирования доказали свою эффективность и значительный потенциал в модельных исследованиях на животных, большинство из них еще не изучены в клинических условиях. Таким образом, технологии фармакологического прекондиционирования имеют высокий трансляционный потенциал, проблема недостаточности клинических исследований в этой области является крайне актуальной, а ее решение и внедрение данных технологий в клинику может стать прорывом в превентивной медицине. Цель настоящего обзора — привлечь внимание широкого круга исследователей и клиницистов к данной проблеме в надежде, что это будет способствовать активному продвижению к ее решению.

Ключевые слова: фармакологическое прекондиционирование, нейропротекция, кардиопротекция, трансляционная медицина.

Pharmacological preconditioning

M. Yu. Zenko¹, E. A. Rybnikova^{✉1}

¹ Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences, 6 Makarova Emb.,
Saint Petersburg 199034, Russia

Authors

Mikhail Yu. Zenko, SPIN: 8129-3948,
ORCID: 0000-0002-9868-0598,
e-mail: zenkomy@infran.ru

Elena A. Rybnikova, SPIN: 9663-4704,
ORCID: 0000-0002-8956-726X,
e-mail: rybnikovaea@infran.ru

For citation: Zenko, M. Yu.,
Rybnikova, E. A. (2020)
Pharmacological preconditioning.
Integrative Physiology, vol. 1, no. 1,
pp. 32–39. DOI: 10.33910/2687-1270-
2020-1-1-32-39

Received 5 July 2019; reviewed
4 September 2019; accepted
12 September 2019.

Funding: This research received grant
support from the Department
of Social Science and Humanities
of the Russian Foundation for Basic
Research, grant no. 19-015-00336.

Copyright: © The Authors (2020).
Published by Herzen State
Pedagogical University of Russia.
Open access under CC BY-NC
License 4.0.

Abstract. Preconditioning is the use of preventive actions to increase the resistance of individual organs or the body as a whole to damaging factors. There are two main approaches for preconditioning — non-drug, based on the use of physical factors of moderate intensity (hypoxia/ischemia, cold stress or heat-shock, etc.) and drug, called “pharmacological preconditioning”. As the name implies, pharmacological preconditioning is carried out through the preventive use of various pharmacological agents and is now considered as a promising approach to ensure cardio- and neuroprotection. In particular, pre-pharmacological preparation may be convenient for surgical clinical scenarios. Many pharmacological agents offered for preconditioning have already been clinical use for many years, however, for purposes other than preconditioning, e.g. inhalation anesthetics, antibiotics, and opioids. Other groups of substances considered for pharmacological preconditioning are agents of bacterial and endogenous origin: steroid hormones, lipopolysaccharide, deferoxamine, erythromycin, thrombin, and erythropoietin. From a translational point of view, safety profiles of many of these substances are well studied and tested which could facilitate their rapid clinical implementation and application. However, despite the fact that many types of pharmacological preconditioning have proven to be effective and have significant potential in animal model studies, most of them have not yet been studied in a clinical setting. Thus, considering high translational potential of pharmacological preconditioning technologies and marked insufficiency of clinical studies in this area the implementation of these technologies in the clinic can become a breakthrough in preventive medicine. The purpose of this review is to draw the attention of a wide range of researchers and clinicians to this issue in the hope that it will encourage the professional community to actively engage in search for a solution.

Keywords: pharmacological preconditioning, neuroprotection, cardioprotection, translational medicine.

Введение

Преко́ндициони́рование (ПК) — предварительная экспозиция различных факторов, приводящая к повышению адаптационных резервов организма. Основу механизмов преко́ндициони́рования составляет индукция/активация эндогенных защитных стратегий для минимизации повреждений, индуцируемых последующими негативными воздействиями. ПК путем аппликации различных фармакологических веществ называется фармакологическим и рассматривается как перспективный подход для обеспечения защиты различных органов, включая мозг. Несмотря на то что для целевого и эффективного применения ПК необходимо заранее предвидеть дальнейшее повреждающее воздействие, существует большое количество клинических ситуаций, которые позволяют это сделать. Наглядным примером являются плановые операции: при шунтировании коронарной

артерии частота внутриоперационного инсульта колеблется от 1,6 до 5,2% (Arrowsmith et al. 2000). Другим примером может служить каротидная эндартерэктомия, внутриоперационная частота развития инсульта для этой операции колеблется от 0,25 до 7% (Allain et al. 2005), причем большинство таких инсультов происходят в пределах эффективного временного окна преко́ндициони́рования. Предварительная фармакологическая подготовка, преко́ндициони́рование, как представляется, может быть очень полезна для этих клинических сценариев.

Многие фармакологические агенты, предлагаемые для преко́ндициони́рования, уже имеют многолетний опыт применения в клинике, но в других самых разнообразных сферах: это летучие анестетики, антибиотики, агонисты опиоидных рецепторов (Lim et al. 2004; Koerner et al. 2007). С трансляционной точки зрения хорошо изученные и проверенные профили безопасности многих из этих веществ

облегчают их быстрое клиническое внедрение и применение. Исследования на животных подобных фармакологических агентов показали нейропротективные эффекты, по результативности аналогичные ишемическому прекондиционированию (Ahmed et al. 2000).

Основными группами веществ, которые можно использовать для фармакологического ПК, являются: фармакологические агенты бактериального происхождения (липополисахарид, дефероксамин, эритромицин), лекарственные средства (опиоиды и каннабиноиды), ингаляционные анестетики (изофлуран и другие фторсодержащие анестетики, ксенон, закись азота), эндогенные агенты (помимо хорошо изученных кортикостероидов (Hall 1992), эстрогенов и прогестинов (Roof and Hall 2000), это эритропоэтин и тромбин).

Бактериальные фармакологические агенты

Липополисахарид

Липополисахарид (ЛПС), мощный эндотоксин, который играет ведущую роль в развитии граммотрицательного сепсиса (Davies and Cohen 2011), неотъемлемый компонент клеточной стенки граммотрицательных бактерий, может являться примером потенциально повреждающего экзогенного природного соединения. Однако применение прекондиционирования с ЛПС в эксперименте снижало последующие повреждения головного мозга в животных моделях ишемического инсульта (Ahmed et al. 2000). Также в экспериментах на сердце применение ЛПС улучшало кровоток миокарда при инфаркте, наиболее вероятно это было опосредовано повышением экспрессии эндотелиальной NO-синтазы (Furuya et al. 2005). Предполагается, что фактор некроза опухоли альфа (TNF- α), который представляется ключевым звеном воспалительного ответа во время инсультов, инфарктов и инфекции (Tuttolomondo et al. 2008), является одним из возможных медиаторов обнаруженной нейропротекции. В то время как большие концентрации TNF- α ассоциируются с провоспалительным повреждающим воздействием при инсульте и, соответственно, более худшим клиническим прогнозом (Tuttolomondo et al. 2008), данный цитокин в меньших количествах может обладать протективным действием за счет уменьшения повреждений, опосредованных свободными радикалами, — с помощью индукции супероксиддисмутазы и ингибирования апоптоза (Mallard and Hagberg 2007).

Дефероксамин

Ионы железа играют существенную роль при черепно-мозговых травмах и ишемическом/геморрагическом инсультах, катализируя образование свободных радикалов (Hua et al. 2006). Активные формы кислорода вызывают обширный окислительный стресс и перекисное окисление липидов мозга (Selim 2009). Высокий уровень железа в мозгу коррелирует с выраженностью окислительных повреждений (Palmer et al. 1994). Дефероксамин, выделенный из *Streptomyces pilosus*, является сильным хелатором ионов железа (Keberle 1964) и используется в клинике для лечения состояний, при которых необходимо выведение железа, например при гемохроматозе или его передозировке. Дефероксамин свободно проникает через гематоэнцефалический барьер и ингибирует железо-опосредованное образование свободных радикалов (Halliwell 1989; Nakamura et al. 2003; Selim 2009). Введение дефероксамина приводит к активации транскрипционной активности гипоксия-индуцибельного фактора 1 (HIF-1) (Semenza 2000; Prass et al. 2003), что, по-видимому, происходит через ингибирование пролил-гидроксилазной активности (Siddiq et al. 2008), уменьшает формирование отека, снижает неврологический дефицит и уровни маркеров окислительного повреждения ДНК в моделях крыс с внутримозговым кровоизлиянием (Nakamura et al. 2003).

Эритромицин

Эритромицин, выделенный в 1952 г. из *Streptomyces erythreus*, представляет собой широко применяемый антибиотик из группы макролидов для лечения грамположительных инфекций (McKendrick 1979). Нарушает синтез бактериальных белков путем связывания с 50S субъединицей рибосом и относительно легко переносится пациентами (Straughan 1978). Широкое применения антибиотиков в современной клинической практике делает их крайне привлекательными в качестве прекондиционирующих агентов. Исследования на крысах показали, что при ПК с использованием эритромицина при ишемических инсультах отмечается достоверное снижение гибели нейронов гиппокампа и теменной коры (Brambrink et al. 2006), а также уменьшение уровней цитокинов/хемокинов, мощных медиаторов воспалительного повреждения нейронов (Koerner et al. 2007).

Лекарственные средства

Опиоиды

ПК с применением морфина оказывает выраженное нейропротективное действие, при этом снижается уровень гибели клеток Пуркинью в срезах мозжечка крыс, подвергшихся ишемии (Lim et al. 2004). Исследования также показали, что опиоиды могут иметь отсроченный кардиопротективный эффект: объем инфаркта у крыс, получавших морфин за 24 ч до ишемии, был достоверно уменьшен (Lehmann 1997). Наиболее вероятными мишенями, через которые протекает подобная нейро- и кардиопротекция, являются дельта-опиоидные рецепторы. Активация дельта-опиоидных рецепторов защищает нейроны коры от глутамат-индуцированного повреждения (Zhang et al. 2006), причем протекция, вероятно, идет через HIF-1-опосредованные транскрипционные пути (Peng et al. 2009). Исследования с различными опиоидными антагонистами показывают, что различные типы опиоидных рецепторов активируются в острый и отсроченный периоды. Так, антагонисты дельта-опиоидных рецепторов убирают быструю фазу, а селективные антагонисты мю-рецепторов убирают отсроченную фазу нейропротекции (Zhao et al. 2006). Другим фактором нейропротекции может быть улучшение кровотока в ишемических регионах: у крыс, получивших ПК с фентанилом, значительно увеличился церебральный кровоток в ишемических областях (Chi et al. 2010). Также опиоидное прекодиционирование снижает ЛПС-опосредованные повреждения мозга (Gwaks et al. 2010), что говорит о его влиянии на воспалительные механизмы повреждения мозга.

Каннабиноиды

Исследования нейропротективного действия каннабиноидов показали ингибирование глутаматергической синаптической передачи в гиппокампе крыс, что защищает нейроны от эксайтотоксичности (Shen et al. 1996; Shen and Thayer 1998). Анандамид, тетрагидроканнабинол (ТГК) или синтетический агонист СВ1-рецепторов WIN-55212 снижали клеточную смерть нейронов гиппокампа крыс в культуре клеток (Gilbert et al. 2007) и при ишемии (Nagayama et al. 1999), а их антагонист, AM251, блокировал подобную нейропротекцию (Koch et al. 2011). Leker и др. (2003) сообщили, что СВ1-агонист HU-210 уменьшил объем повреждений после окклюзии средней мозговой артерии. Однократное введение ТГК увеличило фосфорилирование Akt-киназы в гиппокампе, стриатуме и мозжечке

мышей, этот эффект был блокирован избирательным СВ1-антагонистом римонабантом (Ozaita et al. 2007). Активация PI3K/Akt пути может модулировать экспрессию и активность генов, участвующих в выживании клеток, обеспечивая СВ1-индуцированную нейропротекцию, которую вызывают эндогенные и синтетические СВ1-агонисты. Они могут рассматриваться как мощный модулятор заболеваний ЦНС, для которых характерны воспаление и аутоиммунность (Centonze et al. 2007). Активация СВ2-рецепторов, находящихся преимущественно на ненейрональных клетках, синтетическими агонистами O-3853 и O-1966 значительно ослабляет процессы активации лейкоцитов и их адгезии к эндотелию (Pacher and Hasko 2008; Stella 2010), уменьшая воспаление. Способность каннабиноидов регулировать просвет сосудов, в том числе головного мозга, может быть другим возможным механизмом, с помощью которого они оказывают защитное действие (Golech et al. 2004).

Ингаляционные анестетики

Летучие анестетики являются основными анестетиками в клинической практике (Clergue et al. 1999). Наиболее часто используются фторсодержащие ингаляционные анестетики изофлуран, севофлуран и их аналоги. Для прекодиционирования возможно применять также ксенон и закись азота. Исследования с использованием переживающих срезов головного мозга крыс показало, что изофлуран ослабляет нейротоксичность AMPA (Li et al. 2002), а активность нейропротективного эффекта летучих анестетиков хорошо коррелирует с потенцией этих анестетиков для индукции анестезии (Zheng and Zuo 2003). Использование изофлурана являлось эффективным методом прекодиционирования головного мозга крыс (Park et al. 2005; Sang et al. 2006). Прекодиционирование с ксеноном также изучалось на переживающих срезах гиппокампа мышей (Bantel et al. 2009). Подобная нейропротекция может быть опосредована активацией митохондриальных K^+ /АТФ каналов (Bantel et al. 2009), выдвигались гипотезы о роли CREB, Bcl-2, Akt и HIF-1a (Luo et al. 2008), помимо классического действия ксенона как неспецифического антагониста NMDA-рецепторов. Закись азота, как было показано, оказывает выраженный кардиопротективный эффект (Weber et al. 2005), вопрос же нейропротективного действия ПК с закисью азота требует изучения.

Существующие данные о гендерных и возрастных различиях нейропротекции ПК с ингаляционными анестетиками (Kitano et al. 2007)

требуют повышенного внимания и дальнейшего изучения для развития так называемой «индивидуальной медицины», постепенно входящей в клиническую практику.

Эндогенные агенты

Эритропоэтин

Эритропоэтин (ЭПО), важный компонент эритропоэза, продуцируемый во взрослом организме преимущественно в почках. Ингибируя апоптоз предшественников эритроцитов, ЭПО увеличивает выработку красных кровяных телец. Помимо почек также была обнаружена экспрессия генов его рецептора и самого ЭПО в мозгу (Marti et al. 1996), причем активация эндогенной экспрессии ЭПО при ишемии, как полагают, играет важную роль в нейропротективном эффекте ишемического прекондиционирования. Предполагается, что, как и при эритропоэзе, он осуществляет нейропротекцию через свое антиапоптотическое действие: при ишемическом стрессе астроциты высвобождают ЭПО, что приводит к повышенной нейрональной устойчивости к последующей ишемии (Prass et al. 2003).

Эритропоэтин является перспективным агентом в качестве терапевтического средства, так как он относительно безопасен и хорошо переносится пациентами (Eid, Brines 2002), легко проникает через гематоэнцефалический барьер (Eid, Brines 2002), что позволяет применять его системное введение, а его нейропротективный эффект проявляется в течение нескольких минут (Ruscher et al. 2002) и может длиться до трех суток (Dawson 2001).

Эритропоэтин достоверно повышает уровень глутатионпероксидазы (Kumral et al. 2005), стимулирует ангиогенез (Hasselblatt et al. 2006), уменьшает количество провоспалительных цитокинов (Villa et al. 2003).

Хотя первоначальные клинические испытания эритропоэтина при ишемическом инсульте показали перспективные результаты (Ehrenreich et al. 2002), более поздние исследования продемонстрировали отсутствие терапевтической выгоды и увеличение смертности (Ehrenreich et al. 2009).

Тромбин

Тромбин играет важную роль в каскаде коагуляции (Coughlin 2000). И хотя подавляющее большинство протромбина синтезируется в печени, протромбин также экспрессируется в клетках центральной нервной системы, причем в ишемических моделях на животных показано увеличение его количества (Riek-Burchardt et al. 2002); отек мозга ослабляется применением

ингибиторов тромбина (Lee et al., 1996), а в модели ишемического инсульта внутриартериальное введение тромбина приводило к достоверно большему повреждению (Chen et al. 2010). Также тромбин играет важную роль в воспалительной реакции после травм головного мозга (Nishino et al. 1993) и может потенцировать работу NMDA-рецепторов, усиливая эксайто-токсичность (Hamill et al. 2009).

Однако, по аналогии с ЛПС, введение низких доз тромбина продемонстрировало выраженное нейро- и кардиопротективное действие. Тромбиновое прекондиционирование уменьшает отек мозга (Xi et al. 2000) и уровень поведенческих нарушений в моделях церебральной ишемии (Masada et al. 2000). Введение антагониста тромбинового рецептора ухудшало эффективность тромбинового ПК, что, по-видимому, свидетельствует о значимости активации тромбином своего рецептора для развития протекции (Jiang et al. 2002). Также низкие дозы тромбина вызывают активацию белка теплового шока 27 (Hsp27) (Xi et al. 1999), который также имеет антиапоптотические свойства (Stetler et al. 2009).

Очевидная зависимость эффектов от дозы введения тромбина усложняет его изучение и клиническое применение. В настоящее время не ясно, является ли двойственная природа действия тромбина результатом активации различных путей или единого механизма.

Заключение

Обобщая вышеописанное, следует отметить, что фармакологическое ПК несомненно имеет большие перспективы для снижения заболеваемости и смертности, связанных с ишемическими и геморрагическими инсультами. Однако, несмотря на то что исследования продолжаются, остаются многие препятствия для осуществления фармакологического ПК в клинических условиях. Многие потенциальные агенты, например ЛПС, имеют низкий терапевтический индекс. Другой осложняющий фактор — нарушение работы гематоэнцефалического барьера, что часто наблюдается при инсульте, — фактор, который может сделать точную дозировку системных агентов трудной и изменить токсичность некоторых агентов (Chen et al. 2010). Хотя многие виды фармакологического ПК показали перспективные результаты в моделях на животных, большинство из них еще не изучены в клинических условиях, а некоторые, как ЛПС и эритропоэтин, имели неоднозначные, дозозависимые, результаты (Ehrenreich et al. 2009). Преимущества этого метода несомненны, но чтобы реализовать его потенциал, необходимы дальнейшие исследования.

References

- Ahmed, S. H., He, Y. Y., Nassief, A. et al. (2000) Effects of lipopolysaccharide priming on acute ischemic injury. *Stroke*, vol. 31, no. 1, pp. 193–199. PMID: 10625737. DOI: 10.1161/01.str.31.1.193 (In English)
- Allain, R., Marone, L. K., Meltzer, J. et al. (2005) Carotid endarterectomy. *International Anesthesiology Clinics*, vol. 43, no. 1, pp. 15–38. PMID: 15632515. DOI: 10.1097/01.aia.0000150279.00355.6c (In English)
- Arrowsmith, J. E., Grocott, H. P., Reves, J. G. et al. (2000) Central nervous system complications of cardiac surgery. *British Journal of Anaesthesia*, vol. 84, no. 3, pp. 378–393. DOI: 10.1093/oxfordjournals.bja.a013444 (In English)
- Bantel, C., Maze, M., Trapp, S. (2009) Neuronal preconditioning by inhalational anesthetics: evidence for the role of plasmalemmal adenosine triphosphate-sensitive potassium channels. *Anesthesiology*, vol. 110, no. 5, pp. 986–995. DOI: 10.1097/ALN.0b013e31819dad7 (In English)
- Brambrink, A. M., Koerner, I. P., Diehl, K. et al. (2006) The antibiotic erythromycin induces tolerance against transient global cerebral ischemia in rats (pharmacologic preconditioning). *Anesthesiology*, vol. 104, no. 6, pp. 1208–1215. PMID: 16732092. DOI: 10.1097/00000542-200606000-00016 (In English)
- Centonze, D., Bari, M., Rossi, S. et al. (2007) The endocannabinoid system is dysregulated in multiple sclerosis and in experimental autoimmune encephalomyelitis. *Brain*, vol. 130, pt. 10, pp. 2543–2553. PMID: 17626034. DOI: 10.1093/brain/awm160 (In English)
- Chen, B., Cheng, Q., Yang, K. et al. (2010) Thrombin mediates severe neurovascular injury during ischemia. *Stroke*, vol. 41, no. 10, pp. 2348–2352. PMID: 20705928. DOI: 10.1161/STROKEAHA.110.584920 (In English)
- Chi, O. Z., Hunter, C., Chokshi, S. K. et al. (2010) Effects of fentanyl pretreatment on regional cerebral blood flow in cerebral ischemia in rats. *Pharmacology*, vol. 85, no. 3, pp. 153–157. PMID: 20150753. DOI: 10.1159/000269811 (In English)
- Clergue, F., Auroy, Y., Péquignot, F. et al. (1999) French survey of anesthesia in 1996. *Anesthesiology*, vol. 91, no. 5, pp. 1509–1520. (In English)
- Coughlin, S. R. (2000) Thrombin signalling and protease-activated receptors. *Nature*, vol. 407, no. 6801, pp. 258–264. PMID: 10551604. DOI: 10.1097/00000542-199911000-00045 (In English)
- Davies, B., Cohen, J. (2011) Endotoxin removal devices for the treatment of sepsis and septic shock. *Lancet Infectious Diseases*, vol. 11, no. 1, pp. 65–71. PMID: 21183148. DOI: 10.1016/S1473-3099(10)70220-6 (In English)
- Dawson, T. M. (2001) Preconditioning-mediated neuroprotection through erythropoietin? *Lancet*, vol. 359, no. 9301, pp. 96–97. PMID: 11809248. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)07335-X (In English)
- Ehrenreich, H., Hasselblatt, M., Dembowski, C. et al. (2002) Erythropoietin therapy for acute stroke is both safe and beneficial. *Molecular Medicine*, vol. 8, no. 8, pp. 495–505. PMID: 12435860. (In English)
- Ehrenreich, H., Weissenborn, K., Prange, H. et al. (2009) Recombinant human erythropoietin in the treatment of acute ischemic stroke. *Stroke*, vol. 40, no. 12, pp. 647–656. DOI: 10.1161/strokeaha.109.564872 (In English)
- Eid, T., Brines, M. (2002) Recombinant human erythropoietin for neuroprotection: What is the evidence? *Clinical Breast Cancer*, vol. 3, suppl. 3, pp. S109–S115. PMID: 12533271. (In English)
- Furuya, K., Zhu, L., Kawahara, N. et al. (2005) Differences in infarct evolution between lipopolysaccharide-induced tolerant and nontolerant conditions to focal cerebral ischemia. *Journal of Neurosurgery*, vol. 103, no. 4, pp. 715–723. DOI: 10.3171/jns.2005.103.4.0715 (In English)
- Gilbert, G. L., Kim, H. J., Waataja, J. J., Thayer, S. A. (2007) Delta9-tetrahydrocannabinol protects hippocampal neurons from excitotoxicity. *Brain Research*, vol. 1128, no. 1, pp. 61–69. PMID: 17140550. DOI: 10.1016/j.brainres.2006.03.011 (In English)
- Golech, S. A., McCarron, R. M., Chen, Y. et al. (2004) Human brain endothelium: Coexpression and function of vanilloid and endocannabinoid receptors. *Molecular Brain Research*, vol. 132, no. 1, pp. 87–92. PMID: 15548432. DOI: 10.1016/j.molbrainres.2004.08.025 (In English)
- Gwaks, M. S., Li, L., Zuo, Z. (2010) Morphine preconditioning reduces lipopolysaccharide and interferon-gamma-induced mouse microglial cell injury via delta 1 opioid receptor activation. *Neuroscience*, vol. 167, no. 2, pp. 256–260. PMID: 20156527. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2010.02.017 (In English)
- Hall, E. D. (1992) The neuroprotective pharmacology of methylprednisolone. *Journal of Neurosurgery*, vol. 76, no. 1, pp. 13–22. (In English)
- Halliwell, B. (1989) Protection against tissue damage in vivo by desferrioxamine: what is its mechanism of action? *Free Radical Biology and Medicine*, vol. 7, no. 6, pp. 645–651. PMID: 2695408. DOI: 10.1016/0891-5849(89)90145-7 (In English)
- Hamill, C. E., Mannaioni, G., Lyuboslavsky, P. et al. (2009) Protease-activated receptor 1-dependent neuronal damage involves NMDA receptor function. *Experimental Neurology*, vol. 217, no. 1, pp. 136–146. PMID: 19416668. DOI: 10.1016/j.expneurol.2009.01.023 (In English)
- Hasselblatt, M., Ehrenreich, H., Sirén, A. L. (2006) The brain erythropoietin system and its potential for therapeutic exploitation in brain disease. *Journal of Neurosurgical Anesthesiology*, vol. 18, no. 2, pp. 132–138. PMID: 16628067. (In English)
- Hua, Y., Nakamura, T., Keep, R. F. et al. (2006) Long-term effects of experimental intracerebral hemorrhage: the role of iron. *Journal of Neurosurgery*, vol. 104, no. 2, pp. 305–312. PMID: 16509506. DOI: 10.3171/jns.2006.104.2.305 (In English)

- Jiang, Y., Wu, J., Hua, Y. et al. (2002) Thrombin-receptor activation and thrombin-induced brain tolerance. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, vol. 22, no. 4, pp. 404–410. PMID: 11919511. DOI: 10.1097/00004647-200204000-00004 (In English)
- Keberle, H. (1964) The biochemistry of desferrioxamine and its relation to iron metabolism. *Annals of the New York Academy of Sciences*, vol. 119, pp. 758–768. PMID: 14219455. DOI: 10.1111/j.1749-6632.1965.tb54077.x (In English)
- Kitano, H., Kirsch, J. R., Hurn, P. D. et al. (2007) Inhalational anesthetics as neuroprotectants or chemical preconditioning agents in ischemic brain. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, vol. 27, no. 6, pp. 1108–1128. PMID: 17047683. DOI: 10.1038/sj.jcbfm.9600410 (In English)
- Koch, M., Kreutz, S., Bottger, C. et al. (2011) The cannabinoid WIN 55,212–2-mediated protection of dentate gyrus granule cells is driven by CB₁ receptors and modulated by TRPA1 and Ca_v2.2 channels. *Hippocampus*, vol. 21, no. 5, pp. 554–564. DOI: 10.1002/hipo.20772 (In English)
- Koerner, I. P., Gattling, M., Noppens, R. et al. (2007) Induction of cerebral ischemic tolerance by erythromycin preconditioning reprograms the transcriptional response to ischemia and suppresses inflammation. *Anesthesiology*, vol. 106, no. 3, pp. 538–547. PMID: 17325513. DOI: 10.1097/00000542-200703000-00019 (In English)
- Kumral, A., Gonenc, S., Acikgoz, O. et al. (2005) Erythropoietin increases glutathione peroxidase enzyme activity and decreases lipid peroxidation levels in hypoxic-ischemic brain injury in neonatal rats. *Biology of the Neonate*, vol. 87, no. 1, pp. 15–18. PMID: 15334031. DOI: 10.1159/000080490 (In English)
- Lehmann, K. A. (1997) Opioids: Overview on action, interaction and toxicity. *Supportive Care in Cancer*, vol. 5, no. 6, pp. 439–444. DOI: 10.1007/s005200050111 (In English)
- Leker, R. R., Shohami, E. (2002) Cerebral ischemia and trauma-different etiologies yet similar mechanisms: Neuroprotective opportunities. *Brain Research Reviews*, vol. 39, no. 1, pp. 55–73. PMID: 12086708. (In English)
- Li, J., Zheng, S., Zuo, Z. (2002) Isoflurane decreases AMPA-induced dark cell degeneration and edematous damage of Purkinje neurons in the rat cerebellar slices. *Brain Research*, vol. 958, no. 2, pp. 399–404. PMID: 12470876. DOI: 10.1016/S0006-8993(02)03700-9 (In English)
- Lim, Y. J., Zhen, S., Zuo, Z. (2004) Morphine preconditions Purkinje cells against cell death under *in vitro* simulated ischemia-reperfusion conditions. *Anesthesiology*, vol. 100, no. 3, pp. 562–568. PMID: 15108969. DOI: 10.1097/00000542-200403000-00015 (In English)
- Luo, Y., Ma, D., Jeong, E. et al. (2008) Xenon and sevoflurane protect against brain injury in a neonatal asphyxia model. *Anesthesiology*, vol. 109, no. 5, pp. 782–789. PMID: 18946288. DOI: 10.1097/ALN.0b013e3181895f88 (In English)
- Mallard, C., Hagberg, H. (2007) Inflammation-induced preconditioning in the immature brain. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*, vol. 12, no. 4, pp. 280–286. PMID: 17327146. DOI: 10.1016/j.siny.2007.01.014 (In English)
- Marti, H. H., Wenger, R. H., Rivas, L. A. et al. (1996) Erythropoietin gene expression in human, monkey and murine brain. *European Journal of Neuroscience*, vol. 8, no. 4, pp. 666–676. PMID: 9081618. DOI: 10.1111/j.1460-9568.1996.tb01252.x (In English)
- Masada, T., Xi, G., Hua, Y., Keep, R. F. (2000) The effects of thrombin preconditioning on focal cerebral ischemia in rats. *Brain Research*, vol. 867, no. 1–2, pp. 173–179. DOI: 10.1016/S0006-8993(00)02302-7 (In English)
- McKendrick, M. W. (1979) Erythromycin revisited. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, vol. 5, no. 5, pp. 495–497. PMID: 387701. DOI: 10.1093/jac/5.5.495 (In English)
- Nagayama, T., Sinor, A. D., Simon, R. P. et al. (1999) Cannabinoids and neuroprotection in global and focal cerebral ischemia and in neuronal cultures. *Journal of Neuroscience*, vol. 19, no. 8, pp. 2987–2995. PMID: 10191316. (In English)
- Nakamura, T., Keep, R. F., Hua, Y. G. et al. (2003) Deferoxamine-induced attenuation of brain edema and neurological deficits in a rat model of intracerebral hemorrhage. *Neurosurgical Focus*, vol. 15, no. 4, article ECP4. PMID: 15344903. DOI: 10.3171/jns.2004.100.4.0672 (In English)
- Nishino, A., Suzuki, M., Motohashi, O. et al. (1993) Thrombin may contribute to the pathophysiology of central nervous system injury. *Journal of Neurotrauma*, vol. 10, no. 2, pp. 167–179. PMID: 7692071. DOI: 10.1089/neu.1993.10.167 (In English)
- Ozaita, A., Puighermanal, E., Maldonado, R. (2007) Regulation of PI3K/Akt/GSK-3 pathway by cannabinoids in the brain. *Journal of Neurochemistry*, vol. 102, no. 4, pp. 1105–1114. DOI: 10.1111/j.1471-4159.2007.04642.x (In English)
- Pacher, P., Haskó, G. (2008) Endocannabinoids and cannabinoid receptors in ischaemia reperfusion injury and preconditioning. *British Journal of Pharmacology*, vol. 153, no. 2, pp. 252–262. PMID: 18026124. DOI: 10.1038/sj.bjp.0707582 (In English)
- Palmer, C., Roberts, R. L., Bero, C. (1994) Deferoxamine posttreatment reduces ischemic brain injury in neonatal rats. *Stroke*, vol. 25, no. 5, pp. 1039–1045. PMID: 8165675. DOI: 10.1161/01.str.25.5.1039 (In English)
- Park, H. P., Jeon, Y. T., Hwang, J. W. et al. (2005) Isoflurane preconditioning protects motor neurons from spinal cord ischemia: Its dose-response effects and activation of mitochondrial adenosine triphosphate-dependent potassium channel. *Neuroscience Letters*, vol. 387, no. 2, pp. 90–94. DOI: 10.1016/j.neulet.2005.06.072 (In English)

- Peng, P. H., Huang, H. S., Lee, Y. J. et al. (2009) Novel role for the delta-opioid receptor in hypoxic preconditioning in rat retinas. *Journal of Neurochemistry*, vol. 108, no. 3, pp. 741–754. PMID: 19054276. DOI: 10.1111/j.1471-4159.2008.05807.x (In English)
- Prass, K., Scharff, A., Ruscher, K. et al. (2003) Hypoxia-induced stroke tolerance in the mouse is mediated by erythropoietin. *Stroke*, vol. 34, no. 8, pp. 1981–1986. PMID: 12829864. DOI: 10.1161/01.STR.0000080381.76409.B2 (In English)
- Riek-Burchardt, M., Striggow, F., Henrich-Noack, P. et al. (2002) Increase of prothrombin-mRNA after global cerebral ischemia in rats, with constant expression of protease nexin-1 and protease-activated receptors. *Neuroscience Letters*, vol. 329, no. 2, pp. 181–184. PMID: 12165407. DOI: 10.1016/S0304-3940(02)00645-6 (In English)
- Roof, R. L., Hall, E. D. (2000) Gender differences in acute CNS trauma and stroke: Neuroprotective effects of estrogen and progesterone. *Journal of Neurotrauma*, vol. 17, no. 5, pp. 367–388. PMID: 10833057. DOI: 10.1089/neu.2000.17.367 (In English)
- Sang, H., Cao, L., Qiu, P. et al. (2006) Isoflurane produces delayed preconditioning against spinal cord ischemic injury via release of free radicals in rabbits. *Anesthesiology*, vol. 105, no. 5, pp. 953–960. PMID: 17065889. DOI: 10.1097/00000542-200611000-00016 (In English)
- Selim, M. (2009) Deferoxamine mesylate: A new hope for intracerebral hemorrhage: from bench to clinical trials. *Stroke*, vol. 40, suppl. 3, pp. s90–s91. PMID: 19064798. DOI: 10.1161/STROKEAHA.108.533125 (In English)
- Semenza, G. L. (2000) HIF-1: Mediator of physiological and pathophysiological responses to hypoxia. *Journal of Applied Physiology*, vol. 88, no. 4, pp. 1474–1480. PMID: 10749844. DOI: 10.1152/jappl.2000.88.4.1474 (In English)
- Siddiq, A., Aminova, L. R., Ratan, R. R. (2008) Prolyl 4-hydroxylase activity-responsive transcription factors: From hydroxylation to gene expression and neuroprotection. *Frontiers in Bioscience*, vol. 13, pp. 2875–2887. PMID: 17981760. DOI: 10.2741/2892 (In English)
- Stella, N. (2010) Cannabinoid and cannabinoid-like receptors in microglia, astrocytes, and astrocytomas. *Glia*, vol. 58, no. 9, pp. 1017–1030. PMID: 20468046. DOI: 10.1002/glia.20983 (In English)
- Stetler, R. A., Gao, Y., Signore, A. P. et al. (2009) HSP27: Mechanisms of cellular protection against neuronal injury. *Current Molecular Medicine*, vol. 9, no. 7, pp. 863–872. PMID: 19860665. DOI: 10.2174/156652409789105561 (In English)
- Straughan, J. L. (1978) Another look at erythromycin. *South African Medical Journal*, vol. 54, no. 14, pp. 527–530. PMID: 354037. (In English)
- Tuttolomondo, A., Di Raimondo, D., di Sciacca, R. et al. (2008) Inflammatory cytokines in acute ischemic stroke. *Current Pharmaceutical Design*, vol. 14, no. 33, pp. 3574–3589. DOI: 10.2174/138161208786848739 (In English)
- Villa P., Bigini P., Mennini T. et al. (2003) Erythropoietin selectively attenuates cytokine production and inflammation in cerebral ischemia by targeting neuronal apoptosis. *Journal of Experimental Medicine*, vol. 198, no. 6, pp. 971–975. PMID: 12975460. DOI: 10.1084/jem.20021067 (In English)
- Weber, N. C., Toma, O., Awan, S. et al. (2005) Effects of nitrous oxide on the rat heart in vivo: Another inhalational anesthetic that preconditions the heart? *Anesthesiology*, vol. 103, no. 6, pp. 1174–1182. PMID: 16306729. DOI: 10.1097/00000542-200512000-00011 (In English)
- Xi, G., Hua, Y., Keep, R. F. et al. (2000) Induction of colligin may attenuate brain edema following intracerebral hemorrhage. In: A. D. Mendelow, A. Baethmann, Z. Czernicki et al. (eds.). *Brain Edema XI. Acta Neurochirurgica Supplements*. Vol. 76. Vienna: Springer, pp. 501–505. (In English)
- Xi, G., Keep, R. F., Hua, Y. et al. (1999) Attenuation of thrombin-induced brain edema by cerebral thrombin preconditioning. *Stroke*, vol. 30, no. 6, pp. 1247–1255. PMID: 10356108. DOI: 10.1161/01.str.30.6.1247 (In English)
- Zhang, J., Qian, H., Zhao, P. et al. (2006) Rapid hypoxia preconditioning protects cortical neurons from glutamate toxicity through delta-opioid receptor. *Stroke*, vol. 37, no. 4, pp. 1094–1099. PMID: 16514101. DOI: 10.1161/01.STR.0000206444.29930.18 (In English)
- Zhao, P., Huang, Y., Zuo, Z. (2006) Opioid preconditioning induces opioid receptor-dependent delayed neuroprotection against ischemia in rats. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, vol. 65, no. 10, pp. 945–952. PMID: 17021399. DOI: 10.1097/01.jnen.0000235123.05677.4b (In English)
- Zheng, S., Zuo, Z. (2003) Isoflurane preconditioning reduces Purkinje cell death in an *in vitro* model of rat cerebellar ischemia. *Neuroscience*, vol. 118, no. 1, pp. 99–106. PMID: 12676141. DOI: 10.1016/s0306-4522(02)00767-4 (In English)