

Iszkémiás perkondicionálás – Alternatív adaptív technika a miokardiális iszkémia-tolerancia növelésére

Szijártó Attila,
Czigány Zoltán,
Turóczy Zsolt,
Harsányi László

Semmelweis Egyetem,
I. Sebészeti Klinika, Budapest

Levelezési cím:
Dr. Szijártó Attila PhD
1082 Budapest Üllői út 78.
Tel.: +36-20-825-8925
Fax: +36-1-314-3431

Kulcsszavak:

iszkémia, reperfüzió,
távoli szervi iszkémiás
perkondicionálás, myocardium

Keywords:

ischemia, reperfusion,
remote ischemic preconditioning,
myocardium

A szervi keringésszavarok kapcsán fellépő iszkémiás-reperfüziós károsodás régóta ismert szövődmény, amely akár fatális kimenetellel is végződhet. A reperfüziós szövődmények felismerését követően megszülettek az első elképzelések a különböző terápiás lehetőségekről. Számos hatásosnak bizonyuló gyógyszerkészítmény, illetve sebésztechnikai módszer (iszkémiás pre-, és posztperkondicionálás) került kifejlesztésre. A károsodások mérséklésének új irányvonalát jelenti a célszervi iszkémiatűrés növelésének lehetősége távoli szervek többciklusú keringésmegszakítása révén. A jelenség egyik speciális formája, a perkondicionálás, ami egy távoli szerven, a tartós célszervi iszkémia alatt létrehozott, rövid iszkémiás-reperfüziós epizódokat jelent. A célszervi protektív hatás pontos mechanizmusa meglehetősen tisztázatlan, kevés irodalmi adat áll rendelkezésre. Jelen közlemény célja, hogy feloldja az irodalomban fellelhető terminológiai ellentmondásokat. Különös hangsúlyt fektet továbbá a korábban leírt sebésztechnikai „távoli szervi kondicionálási” eljárások vizsgálata kapcsán megismert neurális, humorális, szubcelluláris mechanizmusok bemutatására, amelyek magyarázatként szolgálhatnak a perkondicionálás kedvező hatásának feltárása során. Az irodalmi információk mellett a szerzők saját tapasztalatai is rámutatnak a korábban még nem vizsgált, ismeretlen részletekre, hiányosságokra. A közlemény a molekuláris háttér megismertetésén kívül összegezi a távoli szervi iszkémiás perkondicionálással kapcsolatban eddig leírt kedvező hatásokat, illetve kísérletet tesz arra, hogy – a korábban leírt különböző kezelési protokollok hatásossága és a kísérleti beállítások ismeretében – a jövőbeli, ilyen irányú experimentális és klinikai kutatások számára útmutatással szolgáljon.

Ischemic preconditioning – New adaptive technique to increase the ischemic tolerance of the myocardium. The interruption of organs' blood flow can cause ischemic-reperfusion injury. The outcome of this well-known complication can even be fatal. After recognizing the phenomenon of reperfusion injury the initial interventional approaches were born. Several pharmacological agents and surgical techniques (as local ischemic pre- and postconditioning) were shown to be effective. Novel, alternative direction in target organ protection is remote preconditioning, which is triggered by repetitive, brief ischemic-reperfusion periods in distant organs. A special form of these surgical techniques is called preconditioning. This feasible method means applying brief ischemic-reperfusion episodes on a distant organ contemporaneously at time of durable target organ ischemia. The explanation of this phenomenon, that the preconditioning, would reduce ischemic reperfusion injury, is currently unclear. This article reviews the neural, humoral, and subcellular mechanisms that have been described previously in other conditioning techniques, which can also suggest a particular explanation of the mechanistic pathways in remote preconditioning. Beside the literary evidence, the authors also use their own experiences to point at the fine details, which have not previously been investigated. Present article reviews not only the molecular background, but the other favorable effects of remote ischemic preconditioning. Furthermore attempts to summarize the formerly described treatment protocols and models to guide the future experimental and clinical research, and also tries to resolve the terminological inconsistencies in literature.

Az iszkémiás-reperfúziós (I-R) károsodások problémája hatalmas beteganyagot felölelő szituációkban jelenik meg, így mérséklésének igen nagy gyakorlati jelentősége van. A teljesség igénye nélkül említhetjük például az aktívan kutatott kardiovaszkuláris vonatkozásokat, az igen nagy számban végzett perkután koronária-intervenciót (PCI), szívbillentyű-beültetéseket, nagyér műtétek kapcsán alkalmazott kirekesztéseket, szervtranszplantációkat, major májresekciókat, vagy akár a központi idegrendszeri iszkémiás stroke állapotát.

Az I-R-károsodás mérséklésére számos sebészeti és nem sebészeti eljárás került kifejlesztésre. 1986-ban a *Murry, Jennings és Reimer* alkotta munkacsoport leírta az iszkémiás perkondicionálást (IPC) (1), amelynek – experimentális és klinikai szituációkban egyaránt – igen jelentős károsodásmérséklő hatásáról mára már hatalmas irodalom áll rendelkezésre. Az iszkémiás perkondicionálás definíciószerűen repetitív szubletális iszkémiás, majd reperfúziós periódusok alkalmazása a célszerv tartós iszkémiáját megelőzően. Ezen lehetőség értelemszerűen csupán elektív beavatkozásokra korlátozódik. Váratlanul kialakuló akut iszkémiás kórállapotok (akut miokardiális infarktusz, iszkémiás stroke, akut perifériás verőér-elzáródás) esetén az IPC alkalmazása nem lehetséges, ezért új technikák kifejlesztése vált szükségessé, amelyek alkalmasak a megőszolhatatlan iszkémiás események okozta károsodás kivédésére. Egyik lehetőségként közvetlenül a reperfúzió kezdetén alkalmazott rövid reokklúziós és reperfúziós epizódok alkalmazása merül fel, amely jelenséget *Vinten-Johansen munkacsoportja* iszkémiás posztokondicionálásként (IPOST) definiált 2002 augusztusában (2), majd a témában az első közlemény 2003-ban jelent meg (3). Az említett két módszer hátrányos tulajdonsága azonban, hogy a beavatkozás idejét prolongálja (akár 15-20 perccel is), illetve invazív technikák lévén károsodott érfal esetén alkalmazásuk nem mentes a szövödményektől. Alternatív lehetőséget jelentenek a távoli szervi kondicionálási eljárások, amelyek lényege, hogy protektív hatást előidéző iszkémiás-reperfúziós periódusok egy a tartós célszervi iszkémia helyétől távol eső szerven, vagy érterületen kerülnek alkalmazásra. Ezek kiküszöbölik a fentebb említett lokális technikák hátrányait. Az első ilyen alkalmazott eljárás a távoli-szervi perkondicionálás (R-IPC) *Przyklenk* (4) nevéhez köthető. Kutatócsoportjával 1993-ban még nem valódi távoli szervi, csupán kutyák szívének regionális perkondicionálását valósította meg ún. „egy érágyon” – a bal szív-koszorúér ellátási területén – belüli manipulációkkal. Kísérleteikkel igazolták, hogy rövid koronária-okklúziókkal mérsékelhető egy távolabbi, prolongált iszkémiának, majd reperfúzióknak kitett „egy érágyon belüli” myocardium terület károsodása, feltételezve bizonyos transzportálható mediátorok és egyéb kedvező

távoli hatások jelenlétét. Ma már ismert tény, hogy a vesén (5), a splanchnikus érterületen (6), illetve a végtagokon (7) alkalmazott rövid iszkémiás-reperfúziós epizódok kedvező hatással bírnak a beavatkozás után néhány perccel létrehozott koronária-okklúziót követő miokardiális károsodás mértékére. A távoli szervi perkondicionálás rendelkezik a lokális perkondicionálás hátrányainak többségével (úm. elektív beavatkozásokra korlátozódik, növeli a műtét időt), ezáltal szintén viszonylag szűk körben alkalmazható eljárás.

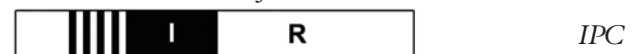
A célszervi posztokondicionálás analógiájára kifejlesztett távoli szervi iszkémiás posztokondicionálás (R-IPOST) (8) az IPOST-hoz hasonlóan kiszélesíti a kondicionáló eljárások alkalmazhatósági körét.

Gyakorlati szempontokból még kedvezőbb tulajdonságokkal jellemezhető a jelen közleményünk témáját képező távoli szervi iszkémiás perkondicionálás (R-IPER). Az elnevezést *Schmidt és munkatársai* használták először 2006-ban (9). A módszer lényege, hogy a rövid távoli szervi iszkémiás attackok a célszervi iszkémia indukciója után, azonban még a reperfúzió kezdete előtt kerülnek alkalmazásra (1. ábra). E módszer alkalmazhatóságának lehetőségeit és ennek bővebb kifejtését lásd a Modellek és protokollok fejezetben.

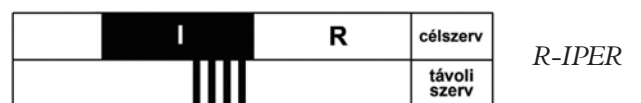
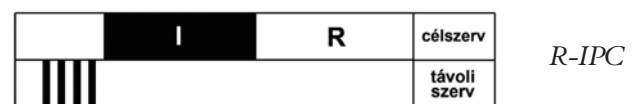
A távoli szervi kondicionálási technikák klinikai alkalmazhatóságának fontos kritériuma az eljárás invazivitásának mértéke. A kísérletesen számos szerven kipróbált és hatásosnak bizonyuló technikák közül csakis a minimálisan invazív, illetve noninvazív technikáknak van létjogosultsága a klinikumban a metodikai kockázat, illetve a szövödmények minimalizálása okán. A minimál-invazív eljárások alapját *Birnbaum és munkatársai* kutatási eredményei szolgáltatják, amelyet 1997-

1. ábra. Az iszkémiás kondicionálási eljárások

Lokális kondicionálási eljárások



Távoli szervi kondicionálási eljárások



ben közöltek: a miokardiális infarktus mértéke csökkenthető az alsó végtagi flexor izomzaton létrehozott perkondicionálással, nyúl állatmodellben (10). Az első noninvazív eljárás alkalmazása *Oxman és munkatársainak* (7) nevéhez fűződik: az alsó végtagi iszkémiás-reperfúziós kondicionáló ciklusokat a végtag köré helyezett elasztikus leszorító eszköz segítségével valósították meg. Ennek a noninvazív eljárásnak a célszervi iszkémia előtt történő alkalmazásával modellükben jelentősen csökkent a patkányszív reperfúziós aritmiai-nak gyakorisága.

Jelen összefoglaló közlemény célja, hogy az eljárás hátterében álló lehetséges mechanizmusokról rendelkezésünkre álló irodalmi adatokat, az egyéb korábbról ismert kondicionálási eljárásokból levonható következtetésekkel és a szerzők saját tapasztalataival összegezve lehetséges magyarázatot adjon a távoli szervi iszkémiás perkondicionálás hatásmechanizmusára. Ezen felül a közlemény a fellelhető publikációk alapján összegzi a perkondicionálással kapcsolatban eddig leírt kedvező hatásokat, illetve útmutatással szolgál a különböző kísérleti beállítások és kezelési protokollok hatásosságának vonatkozásában.

A következőketlen terminológia

Fontos kitérni a fő témánkat képező távoli szervi iszkémiás perkondicionálás (remote ischemic preconditioning, R-IPER) vonatkozásában az irodalomban fennálló jelentős nevezéktani pontatlanságra és zűrzavarra. A prolongált vértelenségnek kitett szerv iszkémiája idején, más szerveken rövid, repetitív okklúziós és reperfúziós periódusok alkalmazását jelentő eljárásra három terminológiát is fellelhetünk: remote preconditioning (9, 11, 12, 13, 14), remote periconditioning (15, 16, 17), remote postconditioning (18, 19, 20, 21). Figyelembe véve, hogy egyes szerzők (18, 19, 20, 21) a remote postconditioning elnevezést hibásan az iszkémia alatt, illetve végén alkalmazott kezelésként definiálják, amely terminus technicus logikai és metodikai szempontból nem jellemzi megfelelően az eljárás definíciójában foglalt eseményeket, továbbá jelentős zűrzavart okoz a kondicionálási eljárások nevezékkrendszerében, így a terminológiai félreértések elkerülése érdekében elsőként ennek mellőzése javasolt. A remote preconditioning és remote periconditioning között állásfoglalás már nehezebb. Fontos megemlíteni azonban, hogy a technika korábban említett első leírói a periconditioning elnevezést használták. E terminus technicus létjogosultságát nyelvészeti megfontolások is alátámasztják. A görög eredetű peri- (prefixum/igekötő) jelentése ugyanis „valami körül”. Ezen igekötő szerepel például a „perinatális mortalitás” kifejezésben is („a születés körüli halandóság”). A per- (előjárószo, vagy igekötő) jelentése pedig „át, keresztül, valaminek

a lefolyása alatt”, például: „perenniális rhinitis” („egész éven át tartó rhinitis”). Mindezen megfontolások alapján a „perconditioning”, „perkondicionálás” kifejezés alkalmazását javasoljuk.

Az iszkémiás perkondicionálás hátterében álló mechanizmusok

Annak a jelenségnek a magyarázata, hogy egy távoli szerven a tartósabb célszervi iszkémia alatt létrehozott rövid iszkémiás-reperfúziós epizódok képesek célszervi protektív hatást kiváltani, meglehetősen tisztázatlan.

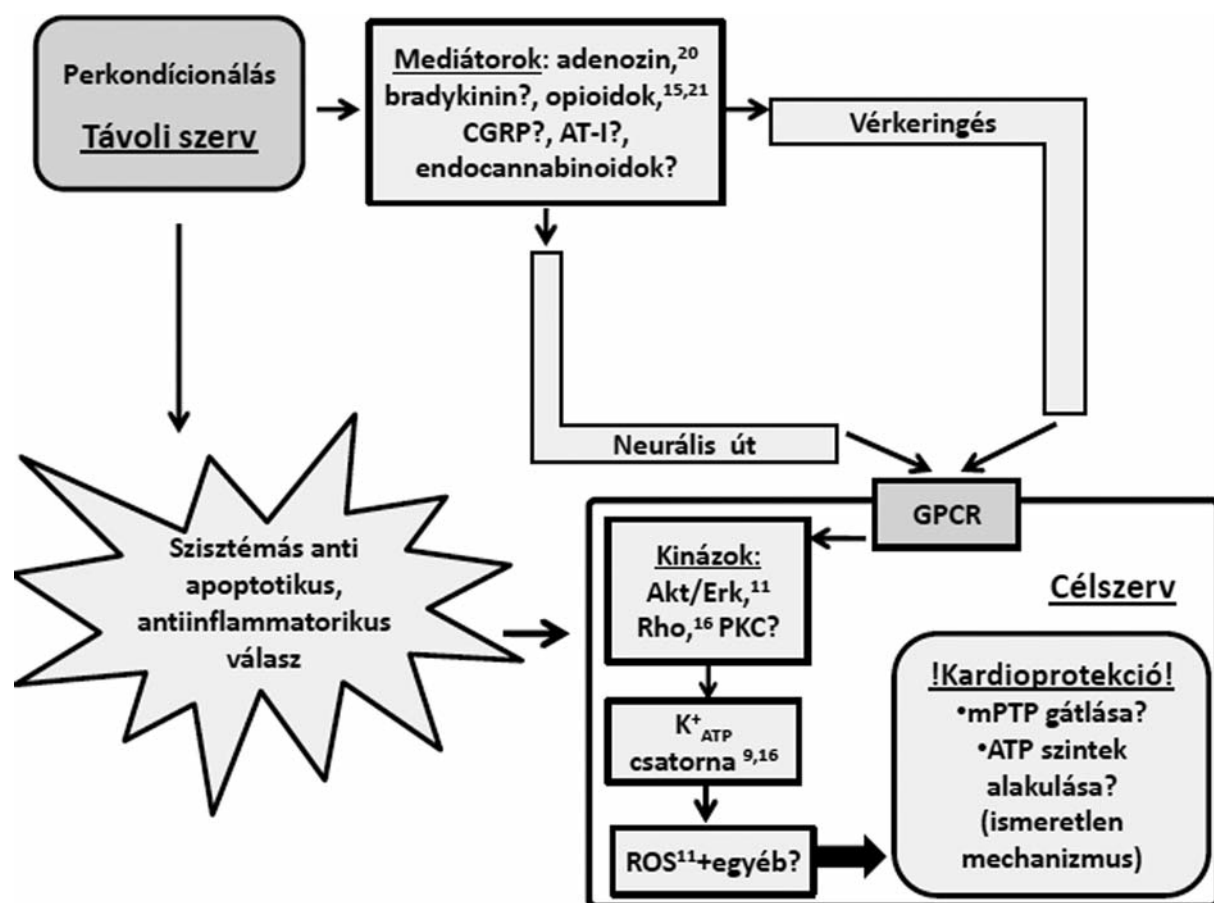
Távoli szervi perkondicionálás hatásmechanizmusára felállított, az irodalomban található számos hipotézis közül három jelentőset érdemes kiemelni:

- × humorális,
- × neurális, illetve
- × szisztémás kölcsönhatásokat feltételeznek a célszerv és a távoli szerv között.

A teóriákat 2008-ban *Hausenloy és Yellon* foglalták össze (22). Alábbiakban irodalmi adatok alapján próbálunk rávilágítani ezen mechanizmusok lehetséges szerepére az általunk tárgyalt távoli szervi perkondicionálásban (2. ábra), a rendelkezésre álló alig több mint egy tucat közlemény alapján.

Humorális hipotézis

Ezen elmélet szerint a távoli szerv iszkémiás periódusainak következtében transzportálható mediátorok kerülnek a vérkeringésbe, amelyek felelősek az eljárás kedvező hatásaiért. Humorális faktorok bizonyítható jelenlétéről elsőként *McClanahan és munkatársai* számoltak be (5). Azóta számos modell áll rendelkezésre a humorális faktor szerepének igazolására, például távoli szervi perkondicionálással kezelt nyúl vérének nem kezelt állatba történt transzfúziójával sikerült protektív hatást elérni a nem kezelt állaton is (23), illetve denervált szíveken – kizárva a neurális hatások jelenlétét – is történtek vizsgálatok (24, 25). A számos „gyanúba keveredett” mediátor molekula közül említendő a bradikinin (26), az adenozin (27, 28), az opioidok (29), a CGRP (calcitonine gene-related peptide) (30), az endocannabinoidok (31), és a hypoxia inducible factor 1 alfa (HIF1- α), amelynek NF- κ B (Nukleáris Faktor kappa-B) szignáltranszdukciós kaskádon keresztüli gátlása feltehetően jelentős szereppel bír az R-IPC mechanizmusában (32). Kiemelendő, hogy ugyan hipotetikusán a bradikinin is a vérkeringéssel transzportálódó humorális mediátorok közé sorolható, ugyanakkor ismertén igen rövid felezési ideje miatt feltehetően inkább a később tárgyalandó neurális hipotézis tárgykörébe sorolható (26). A célszervi iszkémia alatt alkalmazott végtagi kondicionálás protektív hatását a nem szelektív adenozinreceptor-antagonista 8-



2.  bra. A távoli szervi perkondicionálás hátterében álló mechanizmusok

szulfofenil teofillin képes megs ntetni, ami az adenosin kulcsfontosságú szerepét feltételezi ezen, jelen közlemény által tárgyalt eljárás hatásmechanizmusában is (18, 20).

Neurális hipotézis

Gho és munkatársainak távoli szervi prekondicionálással kapcsolatos v zsg latai igazolták, hogy patk nymodel- len az R-IPC sz vizm infarkt s-csökkentő pot nci lja megsz nik a ganglion-blokkoló hexamethonium jelen- létében, amely neurális hatások jelenlétét sugallta (6). Későbbi, különböző receptorg tl  vegyületekkel v g- zett v zsg latok felvet tt k, hogy ennek a mechaniz- musnak a hátterében feltehetően a távoli szervben fel- szabaduló humorális mediátorok, úgymint adenosin (27, 28), bradikinin (26) CGRP (30, 33) afferens neuro- nokat stimuláló hatása állhat.

A CGRP hatásmechanizmusában elsődlegesen az NO (nitrogén-monoxid) kapszaicin szenzitív szenzoros neuronokat aktiváló hatását feltételezik, melyekből a CGRP felszabadulva és a szívbe transzport l dva PKC-  (Proteing Kináz-C epsilon) aktiválva fejt ki protektív hatást (34, 35). Ren és munkatársainak v zsg - latai szerint a távoli szervi kondicionálás protektív ható-

sa az afferens neuronok kapszaicinnel történő g tl s - val f l ggeszthet  (8) s ez alátámasztja a CGRP szere- p t. Hasonló mechanizmusok lehetséges szerepéről olvashatunk egy magyar munkacsoport 2011-es közle- m ny ben (36). Az említett kísérletes munka eredmé- nyei al p n feltételezhető a CGRP és a kapszaicin  rz - keny neuronok szerepe a lokális prekondicionálás ható- s ra létrejövő lokális és szisztemás anti-inflammato- rikus hatások hátterében.

Távoli szervi perkondicionálással összefüggésben még nem állnak rendelkezésre eredmények a neurális kom- ponens protektív hatásban betöltött szerepéről, azon- ban az idegrendszeri hatás jelenléte ennek során is fel- tételezhető.

Szisztémás válaszreakciók hipotézise

S z mos közlemény igazolta, hogy a távoli szervi, illetve a lokális prekondicionálás egy r nt képes az egész szerve- zet (37), illetve a célszerv (38) g ntranszkripci s profilját antiinflammatorikus és antiapoptotikus  r nyban befo- ly solni, részben egyes proinflammatorikus gének downregulációja, m sr sz t egyes későbbiekben tárgyalt antiinflammatorikus gének upregulációja révén (39, 40). Feltehetően a protektív hatás távoli szervi kondicion -

lasi eljárások esetében is egy szignál transzdukciós kaszkádon keresztül valósul meg, aminek részeként: a ligand kötődik a G-protein kapcsolt receptorhoz, majd intracelluláris kinázok pl. PKC- ϵ (41, 42), illetve egyéb szignalizációs mechanizmusok (NO, ROS-Reactive Oxygen Species, mitochondriális K^+_{ATP} -csatornák) aktiválódnak (11, 16, 27, 43).

Hasonló jelátviteli út jelenlétéről IPC (44), illetve IPOST (45) kapcsán már lényegesen több információ áll rendelkezésre.

Ismert, hogy mind a perkondicionálás, mind a poszt-kondicionálás és a távoli szervi kondicionálások egyaránt a RISK (reperfusion injury salvage kinase) kaszkád bizonyos „prosurvival” kinázainak (a túlélés irányában ható folyamatokban szereplő kinázok) aktiválódását idézik elő. Az útvonal távoli szervi kondicionálások esetében történő aktiválódásának tényéről léteznek irodalmi adatok, azonban az aktiválódás mechanizmusáról nem állnak rendelkezésre információk. Ez az útvonal valószínűleg a különböző kondicionálási eljárások hatásának mediálásában közös és egyben kiemelt jelentőségű jelátviteli út. A leginkább tisztázott mechanizmusú lokális perkondicionálás esetében a jelenleg elfogadott álláspont, hogy a PI3K-Akt-eNOS-cGMP-PKG útvonal a mitochondriális ATP-szenzitív K^+ (K^+_{ATP}) csatornák megnyílását eredményezi, amely perkondicionálás esetében az elektrontranszport-lánc közvetítésével szabad gyökök termeléséhez és survival kinázok aktiválódásához (p38, JNK, ERK, PKC, AKT, TK) vezet, ezen útvonal pedig indukálja a perkondicionáláshoz szükséges effektor mechanizmusokat (42). Ilyen fentebb leírt összefüggő kináz sort a többi kondicionálási eljárás esetében ez idáig nem sikerült igazolni. Perkondicionálás esetében egyedül *Xin és munkatársainak* közleményében találhatók utalások ezen kinázok jelentőségére. Az említett vizsgálatokban az R-IPER képes volt szignifikánsan magasabb Akt, ERK1/2 aktivációt előidézni az I-R kontrollcsoporthoz képest, patkány modelljükben (11).

Az ATP szenzitív K^+ -csatornák szintén igen aktívan kutatott résztvevői a kondicionálási eljárásoknak, gyakorlatilag minden említett kondicionálási eljárásban igazolták lehetséges szerepüket (9, 19, 25, 46). *Schmidt és munkatársai* sertéseken kimutatták, hogy a csatorna nem szelektív gátlószerének a glibenclamidnak az adagolása mellett a perkondicionálás protektív hatása elmarad (9). *Zhao és kutatócsoportja* a továbbiakban felismerte, hogy a K^+_{ATP} -csatornák aktiválódása feltehetően a Rho-kináz gátlásán keresztül történik perkondicionálás kapcsán (16). Ezen Rho-kináz aktivitásának PKA (protein-kináz-A) aktiválódásán keresztül megvalósuló gátlását *Sanada és munkatársai* is igazolták iszkémiás perkondicionálás esetében (47). Ezen csatornák aktiválódásának pontos szerepe még tisztázatlan, azonban feltehetően jelentős szereppel bírnak a mitochond-

riális funkció megőrzésében, az ATP depléciójának mérséklése (48, 49), illetve az mPTP (mitochondrial permeability transition pore) csatornák megnyílásának gátlása révén (50). Az mPTP csatornák a belső mitochondrium membrán óriáscsatornái, amelyek megnyílása felborítja a membrán szelektív permeabilitását: az oxidatív foszforiláció zavart szenved, végül az egész mitochondrium szerkezete dezorganizálódik, a sejt elpusztul (51). Több közlemény különböző kondicionálási eljárások kapcsán igazolta, hogy ezen óriáscsatornák megnyílásának gátlásában az opioidok is jelentős szereppel bírnak (21, 52, 53). *Rentoukas és munkatársai* kimutatták, hogy távoli szervi iszkémiás perkondicionálás protektív hatását a morfin tovább potenciózza, amely megfigyelés sugallja egy hasonló mechanizmus jelenlétét perkondicionálás esetében is (15).

Fentiek alapján feltételezhető, hogy e tekintetben párhuzam vonható a különböző eljárások között, azonban a fentebb tárgyalt mediátorok egyes kondicionáló eljárásokban betöltött szerepének pontosabb, specifikus feltárása még várat magára.

A szisztémás válaszreakciók hipotézisét erősíti *Konstantinov és munkatársainak* megfigyelése, amely szerint a távoli szervi perkondicionálás módosítja a keringő humán leukociták génexpressziós mintázatát (37). A közölt eredmények szerint az R-IPC gátolja a leukocitákban a proinflammatorikus génexpressziót, ezáltal gátolva bizonyos I-R-károsodás kifejlődésében kulcsfontosságú leukocitafunkciót, például a kemotaxist, az adhéziót, a migrációt, valamint az exocitózist.

Egyes citokinek szekréciója, a TNF-receptor signaling pathway és a veleszületett immunitás folyamatai, illetve az apoptózis (a caspase-8 represszióján keresztül) szintén gátlás alá kerülnek. Bizonyos antiinflammatorikus gének esetében „upreguláció” következik be, például a heat shock protein (HSP) 70, calpastatin esetében. A proinflammatorikus citokín szekréció gátlása, a mérsékeltebb érfa-hoz való leukocitakitapadás, illetve szöveti infiltráció egy csökkent lokális gyulladással választ eredményez, alacsonyabb szintű leukocitaeredetű ROS-termeléshez vezethet, amely a reperfüzió késői szakaszában válik fontossá. Ez a jelenség részben magyarázhatná *Harkin és munkatársai* (54), illetve munkacsoportunk (55, 56) korábbi megfigyelését is, miszerint végtagi iszkémiás perkondicionálás, valamint poszt-kondicionálás egyaránt képes mérsékelni az azonos végtagot érintő I-R-károsodás kapcsán fellépő heveny tüdőkárosodást és leukocita-szekvesztrációt, azonban itt feltehetően a távoli szervi hatásokat is mérséklő lokális kondicionálások végtagi iszkémiás-reperfüziós károsodással szemben kifejtett erőteljes protektív hatása dominál. Továbbá ezen funkcionális leukocitagátlás részleges magyarázat lehet a már említett szívtranszplantáció során megfigyelt jelenségre, ami szerint a recipiensnél alkalmazott távoli szervi prekon-

dicionálás képes mérsékelni a denervált donor sertésszív iszkémiás-reperfúziós károsodásának mértékét (24).

A korábbiakban már említésre került a HSP-gének expresszió változásának szerepe – mint a kondicionálási eljárások hatására létrejövő szisztémás válaszreakciók feltételezhetően nagyfontosságú részjelensége – intenzíven kutatott téma. Az irodalomban több állatkísérletes munka is bizonyítja, hogy összefüggés mutatható ki a parenchymás szervek HSP-72 szintje és az I-R-károsodások mértéke között. *Kume és munkatársai* kimutatták a HSP-72 expresszió fokozódásával asszociált patkánymáj I-R-tolerancia-növekedést 15 perces iszkémiás perkondicionálás hatására (57). Számos kutatócsoport hasonló következtetésekre jutott különböző szerveken végzett – máj (58), szív (59), központi idegrendszer (60), valamint vese (61) – iszkémiás előkezelések kapcsán is.

A HSP-72 expresszió fokozódása a stressz hatások során aktiválódó protein kinázoknak (például PKC) köszönhető, amelyek foszforilálják a citoplazmában lévő monomer HSF-1-et, ami trimerizáció után a magba kerülve kötődik a DNS heat shock elementjéhez (HSE) a HSP-70 gén promoterében, ezzel a HSP-72 mRNS transzkripcióját is eredményezve (62). A HSP-72 szerepe valószínűleg igen sokrétű, feltételezhetően az I-R-károsodás, illetve különböző kezelések hatására létrejövő sejtszintű védelmi mechanizmusok résztvevője. Megakadályozza a károsodott fehérjék akkumulációját, egyrészt molekuláris chaperonként, másrészt pedig az irreverzibilisen károsodott fehérjék lebomlásának elősegítése révén (63). Aktiválja továbbá a HSF (64), valamint gátolja az NF- κ B transzkripciós faktorokat (65). A kondicionáló eljárások hatására fokozódó HSP-72 expresszió tehát mind az intracelluláris védelmi funkció, mind a gyulladásos folyamatok gátlása révén hozzájárul az eljárások I-R-károsodást mérséklő hatásához. A szerzők saját eredményei is alátámasztják a HSP-72 expresszióval kapcsolatos feltételezéseket. Saját vizsgálatainkban májiszke-mia alatt alkalmazott távoli szervi iszkémiás perkondicionálás kapcsán a célszervi HSP-72 szintek a perkondicionált csoportban emelkedettnek bizonyultak a kontrollcsoportéhoz képest (66), hasonlóan a kedvező irányú keringésdinamikai változásokhoz (67).

A teljesebb képhez azonban hozzátartozik az irodalomban ismert tény az is, hogy stresszválasz, I-R-károsodás, koronária bypass műtét kapcsán a HSP-72 kikerül az extracelluláris térbe, valamint a szérumba is (68, 69). Ezen eHSP-72 (extracellular Heat Shock Protein-72), egyrészt az elhaló sejtekből szabadul fel lízis révén, illetve a még élő, de károsodott sejtekből receptor-mediált exocitózis segítségével (70). Kimutatták, hogy az eHSP-72 C-terminális doménje receptorális hatáson keresztül aktiválja az NF- κ B transzkripciós faktort, MIP-2 (macrophag inflammatory protein-2), IL-6, és TNF- α proinflammatorikus citokinek termelődé-

sét eredményezve. Következésképpen fokozott gyulladásos válasz, neutrofil granulocita infiltráció, illetve az ép sejtek aktivációja jelentkezik. Igazoltnak tekinthető tehát, hogy az intra-, és extracelluláris HSP-72 ellentétes hatásokat aktivál, azonban ezen fenomén teljesebb értelmezése még várat magára.

Humán vizsgálatok igazolták, hogy az eHSP-72 szérum-szintje emelkedett miokardiális iszkémiát, szív-műtétet (69, 71), vagy akár májreszekciókat követően, ez utóbbi esetben az emelkedés mértéke korrelált a posztoperatív májkárosodás mértékével (72).

Ezek alapján felvethető a különböző iszkémiás-reperfúziós károsodással járó szituációk esetében az eHSP-72 szérum-szintjének prognosztikus faktorként való detektálása.

Az iszkémiás perkondicionálás kedvező hatásai

Schmidt és munkatársai (9) kimutatták a perkondicionálás kedvező hatását sertésszívben LAD (left anterior descendens) okklúzió talaján kialakuló infarktus „veszély zónájának” csökkenése, valamint a balkamra-funkció javulása kapcsán. Igazolták továbbá a malignus kamrai reperfúziós aritmiák előfordulási gyakoriságának csökkenését is perkondicionálás hatására. A nonviabilis myocardium terület méretének és a balkamra-funkció javulásának vizsgálata során kapott eredményeket további közlemények szintén taglalják (11, 16, 18, 73).

Számos közlemény igazolta a reperfúzió kezdetén fel-lépő ROS-termelés kulcsfontosságú másodlagos messenger szerepét kondicionálási eljárások mechanizmusában. A hatás feltehetően a RISK-út vonalak aktiválásán, valamint az mPTP-csatornák gátlásán keresztül valósul meg, mind perkondicionálás (74), mind poszt-kondicionálás (75) során. Ezen kedvező hatások viszont élesen elkülönítendőek a tartós reperfúziós ROS-termelés által beindított kóros folyamatoktól, amelyek egyértelműen fontos szerepet játszanak a reperfúzió során létrejövő paradox szövetskárosodásban, sejthalálban (76). Ezzel korrelálva *Xin és munkatársai* patkányokon kimutatták távoli szervi perkondicionálás esetében a lipid-peroxidációt jelző szöveti malon-dialdehid (MDA) szintek, illetve a szuperoxid-anion termelés csökkenését, valamint ezen paraméterek alakulásával fordított arányú összefüggést mutató survival kináz aktiváció fokozódását (11).

Rentoukas és munkatársai (15) humán vizsgálataik során beszámoltak ST-elevációs miokardiális infarktus terápiájaként végzett PCI során morfin adagolása mellett alkalmazott perkondicionálásról, amely így szignifikáns ST-szegmens normalizálódást eredményezett. Ezen javuló paraméterek ismertén összefüggének a jobb posztintervenciós kimenetellel (77, 78).

A távoli szervi iszkémiás perkondicionálás kedvező hatást gyakorol továbbá a miokardiális no-reflow jelenségre (16), a szív koszorúerek reperfúziós áramlására (16), és az infarktus (15), valamint szívbillentyű-beültetések (12) kapcsán megemelkedő cTnI (cardiac Troponin-I) koncentrációkra.

Modellek és protokollok

Kondicionálási eljárások vizsgálata során jelentős probléma a kezelési protokoll megfelelő megválasztása és időzítése. A pre-(79), és poszt-kondicionálás (80) esetében felhalmozott jelentős mennyiségű ismeret alapján azt gondolhatjuk, hogy a kezelést jellemző paraméterek (úm.: kezelés időzítése a célszerv iszkémiás-reperfúziós epizódjához viszonyítva, ciklusok száma, ciklusok időtartama) közül nagy valószínűséggel a perkondicionálás esetében is nagy fontosságú a kezelés időzítése és a ciklusok hossza. Meg kell azonban jegyeznünk, hogy a ciklusszám megválasztásának szerepe körül kialakult, kiterjedt viták ellenére máig nincs egyértelmű állásfoglalás. Az irodalomban jelenleg fellelhető egyetlen, a perkondicionálási protokollok összehasonlítását célzó közlemény eredményei alapján láthatjuk, hogy a helyzet valóban meglehetősen összetett. *Xin és munkatársai* (11) patkánymodellben megfigyelték, hogy 1-2×10 perces perkondicionálási ciklusok nem eredményeznek extra kardioprotektív hatást poszt-kondicionálással együtt alkalmazva és a 4×2-6 perces ciklusok esetében is hasonló következtetésre jutottak. Az infarktusméret további csökkenését csak a 3-4×10 perces ciklusokban alkalmazott perkondicionálás esetében detektálták. Hasonló 3-4×8-10 perces ciklusok hatékonyságáról – sertésmodellben és humán vizsgálatban egyaránt – több szerző is beszámolt (9, 12, 16). A továbbiakban jogosan merül fel a kérdés, hogy az iszkémia idején alkalmazott kezelés miként időzítenőd. Az irodalomban olvashatunk az iszkémia kezde-

ti (12), valamint későbbi szakaszára időzített (11, 14, 16, 15, 18, 20), illetve az iszkémia teljes ideje alatt folyamatosan alkalmazott (9, 19) kezelési protokollokról, s ezek mindegyike hatásosnak bizonyult. Jelentős dominancia fedezhető fel azonban az iszkémia késői szakaszára időzített kezelések javára, ami azzal a logikus magyarázattal is indokolható, hogy a protektív hatásában feltehetően igen fontos szereppel bír, a reperfúzió során a vérkeringéssel a távoli szervből a célszervbe jutó, jelenleg nem ismert hosszúságú felezési idővel rendelkező, transzportálható mediátorok legmagasabb reperfúziós koncentrációja egy, az iszkémia végére időzített kezeléssel biztosítható leginkább.

Klinikai vonatkozások és alkalmazási lehetőségek

Az R-IPER a fent leírtaknak megfelelően – szemben a többi kondicionálási eljárással – nem növeli a műtéti időt, a perkondicionálással szemben nem csak tervezetten előidézett iszkémiás állapotok esetében alkalmazható, valamint nagyon jelentős, hogy noninvaszívan is végezhető. Belátható, hogy ezen előnyös tulajdonságai alapján klinikai alkalmazás szempontjából egy reménykeltő, mellékhatásoktól mentes protektív stratégia lehet, amelynek a már említett időzítése (célszervi iszkémia alatt) is növeli lehetséges klinikai értékét. Mivel az experimentális körülmények között bevezetett invazív kirekesztési technikák klinikai körülmények között, perkondicionálási kezelésként való alkalmazása a nagyér kirekesztésekkel járó magasabb szövődemény ráta (81, 82) miatt kevésbé elfogadható, ezért a szerzők – a nemzetközi szakirodalom álláspontjával megegyezően – előzetes vizsgálataik során szerzett tapasztalataik alapján (66) azon a véleményen vannak, hogy a perkondicionálási kezelés alkalmazásának legpraktikusabb módja a végtagi iszkémiás-reperfúziós ciklusok létrehozása a végtag köré helyezett, felfújható mandzsetták segítségével.

Rövidítések jegyzéke:

I-R: Ischemia-Reperfusion/iszkémiás-reperfúziós; PCI: Percutaneous Coronary Intervention/perkután koronária intervenció; IPC: Ischemic Preconditioning/iszkémiás perkondicionálás; IPOST: Ischemic Postconditioning/iszkémiás poszt-kondicionálás; R-IPC: Remote Ischemic Preconditioning/távoli szervi iszkémiás perkondicionálás; R-IPOST: Remote Ischemic Postconditioning/távoli szervi iszkémiás poszt-kondicionálás; R-IPER: Remote Ischemic Perconditioning/távoli szervi iszkémiás perkondicionálás; CGRP: Calcitonin Gene-Related Peptide/kalcitonin gén rokon peptid; HIF 1- α : Hypoxia Inducible Factor 1-alpha/hipoxia indukálta faktor 1-alfa; NF κ B: Nuclear Factor- κ B/ nukleáris faktor- κ B; NO: Nitric Oxide/nitrogén monoxid; PKC: Protein Kinase-C/protein kináz-C; ROS: Reactive Oxygen Species/reaktív oxigén szabadgyökök; K⁺ATP-csatorna: ATP sensitive K⁺ channel/ATP szenzitív K⁺-csatorna; RISK: Reperfusion Injury Salvage Kinases/reperfúzió indukálta mentő kinázok; PI3K: Phosphatidil-inositol-3,4,5-Kinase/foszfatidil-inozitol-3,4,5-Kináz; eNOS: Endothelial Nitric Oxide Synthase/endotheliális nitrogén monoxid szintáz; cGMP: Cyclic Guanosine Monophosphate/ciklikus guanozin monofoszfát; PKG: Protein Kinase-G/protein kináz-G; ATP: Adenosine Triphosphate/adenozin-trifoszfát; JNK: c-Jun N-terminal Kinase/c-Jun N-terminális Kináz; ERK: Extracellular Regulated Kinase/extracelluláris szignál-regulált kináz; TK: Tyrosine Kinase/tirozin kináz; PKA: Protein Kinase-A/protein kináz-A; mPTP: Mitochondrial Permeability Transition Pore; TNF- α : Tumor Necrosis Factor-alfa/tumor nekrozis faktor-alfa; HSP: Heat Shock Protein/hősokk protein; HSF: Heat Shock Factor/hősokk faktor; HSE: Heat Shock Element/hősokk elem; mRNS: Messenger-Ribonucleic Acid/hírvívó ribonukleinsav; MIP-2: Macrophage Inflammatory Protein-2/makrofág inflammációs protein-2; IL: Interleukin/interleukin; eHSP-72: Extracellular HSP-72/extracelluláris HSP-72; LAD: Left Anterior Descendens/bal elülső leszálló ág; MDA: Malon Dialdehyde/malon dialdehid; cTnI: Cardiac Troponin-I/szívspecifikus troponin-I

Az R-IPER klinikai körülmények között történő sikeres alkalmazásáról már léteznek beszámolók mind perkután koronária-intervenció (15), mind szívbillentyű-beültetés kapcsán (12). Újszerű irányvonalat képvisel *Hougaard és munkatársainak*, Dániában az Aarhus Egyetemi Kórházban jelenleg is folyó vak, randomizált vizsgálata, amely 120 akut iszkémiás stroke-ban szenvedő beteg bevonásával kívánja igazolni a távoli szervi iszkémiás perkondicionálás neuroprotektív hatását a szokásos trombolízis terápia kiegészítő lehetőségeként (14).

Jelen közlemény által tárgyalt eljárás alacsony kockázattal, könnyen hozzáférhető, valamint széles körben alkalmazható minden olyan elektív, vagy nem tervezett szituációban, ahol jelentősebb iszkémiás-reperfúziós károsodás kialakulásának veszélye áll fent. Szívsebészeti beavatkozások, koronária bypass műtétek, aneurizma rekonstrukciós műtétek, billentyű-beültetések, invazív kardiológiai szituációk mind indikációs területet képezhetik az eljárás alkalmazásának. Bevezethető lehetne továbbá szervtranszplantációk esetén, ahol a R-IPER a donorműtét alatt kerülhetne alkalmazásra, esetleg a recipiens szervezetén alkalmazott távoli szervi posztperkondicionálással kombinálva, így kísérve meg csökkenteni a donorszerv iszkémiás-reperfúziós károsodását, mint ahogy ezen kombináció igen biztató hatásait *Wei és munkatársai* nemrégiben igazolták miokardiális infarktusz patkánymodelljében (73). Ezen említett alkalmazási lehetőségek közül már többre is talál-

hatunk irodalmi evidenciát a korábban definiált R-IPC kapcsán (83, 84, 85), amelynek tudatában a jövőben várható R-IPER-rel kapcsolatos hasonló vizsgálatok tapasztalatainak megjelenése az irodalomban. Öröndöset továbbá, hogy hazai intézetekben is összegyűlték az első tapasztalatok távoli szervi iszkémiás kondicionálási eljárásokkal kapcsolatban (86).

Következtetés

Fentiek alapján elmondható, hogy célszervi iszkémia alatt egy más szerven létrehozott rövid iszkémiás-reperfúziós ciklusok alkalmazását jelentő távoli szervi iszkémiás perkondicionálás (R-IPER) klinikai alkalmazásra – a szerzők által önkényesen használt angol akroníma szerint – RIPER, azaz ÉRETTEBB, széles körben bevezethető protektív alternatíva lehet a pre- és posztperkondicionálás mellett. Azonban a rutin klinikai alkalmazáshoz számos egyéb faktor teljesülése szükséges, amelyek gátat szabhatnak a módszer elterjedésének. Ezek közül talán a legfontosabb a technika hatékonyságának multicentrikus klinikai vizsgálatokban történő megerősítése. Fontos lenne továbbá, hogy a háttérben álló, a távoli szerv és a célszerv között fellelhető kapcsolatok és szubcelluláris mechanizmusok részleteinek feltárásával olyan támadáspontokhoz jussunk, amelyek egy igen hatásos, jól alkalmazható farmakológiai kondicionálási eljárás megszületését eredményezhetik.

Irodalom

- Murry CE, Jennings RB, Reimer KA. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation* 1986; 74: 1124–1136.
- Zhao ZQ, Corvera JS, Wang NP, et al. Reduction in infarct size and preservation of endothelial function by ischemic postconditioning: Comparison with ischemic preconditioning. Conference: American-Heart-Association Nov 17–20, 2002 Chicago, Illinois; *Circulation* 106 (19): 314–314. Supplement: Suppl. S, Meeting Abstract: 1575 Published: Nov 5. 2002.
- Zhao ZQ, Corvera JS, Halkos ME, et al. Inhibition of myocardial injury by ischemic postconditioning during reperfusion: comparison with ischemic preconditioning. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003; 285 (2): H579–588.
- Przyklenk K, Bauer B, Ovize M, et al. Regional ischemic “preconditioning” protects remote virgin myocardium from subsequent sustained coronary occlusion. *Circulation* 1993; 87: 893–899.
- McClanahan T, Nao B, Wolke L, et al. Brief renal occlusion and reperfusion reduces myocardial infarct size in rabbits. *FASEB J* 1993; 7: A18.
- Gho BC, Schoemaker RG, van den Doel MA, et al. Myocardial protection by brief ischemia in noncardiac tissue. *Circulation* 1996; 94: 2193–2200.
- Oxman T, Arad M, Klein R, et al. Limb ischemia preconditions the heart against reperfusion tachyarrhythmia. *Am J Physiol* 1997; 273: H1707–H1712.
- Ren C, Yan Z, Wei D, et al. Limb remote ischemic postconditioning protects against focal ischaemia in rats. *Brain Res* 2009; 1288: 88–94.
- Schmidt MR, Smerup M, Konstantinov IE, et al. Intermittent peripheral tissue ischemia during coronary ischemia reduces myocardial infarction through a KATP-dependent mechanism: first demonstration of remote ischemic preconditioning. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007; 292: 1883–1890.
- Birnbaum Y, Hale SL, Kloner RA. Ischemic preconditioning at a distance: reduction of myocardial infarct size by partial reduction of blood supply combined with rapid stimulation of the gastrocnemius muscle in the rabbit. *Circulation* 1997; 96: 1641–1646.
- Xin P, Zhu W, Li J, et al. Combined local ischemic postconditioning and remote preconditioning recapitulate cardioprotective effects of local ischemic preconditioning. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2010; 298: 1819–1831.
- Li L, Luo W, Huang L, et al. Remote Preconditioning Reduces Myocardial Injury in Adult Valve Replacement: A Randomized Controlled Trial *J Surg Res* 2010; 1–6.
- Saxena P, Newman MA, Shehatha JS, et al. Remote ischemic conditioning: evolution of the concept, mechanisms, and clinical application. *J of Cardiac Surg* 2010; 25 (1): 127–34.
- Hougaard KD, Hjort N, Zeidler D, et al. Remote ischemic preconditioning in acute stroke: an endogenous model to generate neuroprotection: PO10413. *Int J of Stroke* 2010; 5 2: 190.

15. Rentoukas I, Giannopoulos G, Kaoukis A, et al. Cardioprotective role of remote ischemic preconditioning in primary percutaneous coronary intervention: enhancement by opioid action. *JACC Cardiovasc Interv* 2010; 3 (1): 56–7.
16. Zhao LJ, Yang JY, Pei DW, et al. Remote preconditioning reduces myocardial no-reflow by the activation of KATP channel via inhibition of Rho-kinase *Int J Cardiol* 2009; 133 (2): 179–84.
17. Zitta K, Meybohm P, Bein B, et al. Cytoprotective effects of the volatile anesthetic sevoflurane are highly dependent on timing and duration of sevoflurane conditioning: findings from a human, in-vitro hypoxia model. *European J of Pharm* 2010; 645 (1–3): 39–46.
18. Kerendi F, Kin H, Halkos ME, et al. Remote postconditioning. Brief renal ischemia and reperfusion applied before coronary artery reperfusion reduces myocardial infarct size via endogenous activation of adenosine receptors. *Basic Res Cardiol* 2005; 100: 404–412.
19. Loukogeorgakis SP, Williams R, Panagiotidou AT, et al. Transient limb ischaemia induces remote preconditioning and remote postconditioning in humans by a Katp channel dependent mechanism. *Circulation* 2007; 116: 1386–1395.
20. Tsubota H, Marui A, Esaki J, et al. Remote postconditioning may attenuate ischemia-reperfusion injury in the murine hind-limb through adenosine receptor activation. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2010; 40: 804–809.
21. Xu YC, Xue FS, Liao X, et al. Combined morphine and limb remote ischemia postconditioning may produce an enhanced cardioprotection. *Med Hypotheses* 2009; 73: 302–305.
22. Hausenloy DJ, Yellon DM. Remote ischemic preconditioning: underlying mechanism and clinical application. *Cardiovasc Res* 2008; 79: 377–386.
23. Dickson EW, Porcaro WA, Fenton RA, et al. “Preconditioning at a distance” in the isolated rabbit heart. *Acad Emerg Med* 2000; 7: 311–317.
24. Konstantinov IE, Li J, Cheung MM, et al. Remote ischemic preconditioning of the recipient reduces myocardial ischemia-reperfusion injury of the denervated donor heart via a Katp channel-dependent mechanism. *Transplantation* 2005; 79: 1691–1695.
25. Kristiansen SB, Henning O, Kharbanda RK, et al. Remote preconditioning reduces ischemic injury in the explanted heart by a Katp channel-dependent mechanism. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005; 288: H1252–H1256.
26. Schoemaker RG, van Heijningen CL. Bradykinin mediates cardiac preconditioning at a distance. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000; 278: 1571–H1576.
27. Pell TJ, Baxter GF, Yellon DM, et al. Renal ischemia preconditioning myocardium: role of adenosine receptors and ATP-sensitive potassium channels. *Am J Physiol* 1998; 275: H1542–H1547.
28. Schulte G, Sommerschild H, Yang J, et al. Adenosine A receptors are necessary for protection of the murine heart by remote, delayed adaptation to ischemia. *Acta Physiol Scand* 2004; 182 (2): 133–143.
29. Patel HH, Moore J, Hsu AK, et al. Cardioprotection at a distance: mesenteric artery occlusion protects the myocardium via an opioid sensitive mechanism. *J Mol Cell Cardiol* 2002; 34: 1317–1323.
30. Tang ZL, Dai W, Li YK, Deng HW. Involvement of capsaicin-sensitive sensory nerves in early and delayed cardioprotection induced by a brief ischemia of the small intestine. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1999; 359: 243–247.
31. Hajrasouliha AR, Tavakoli S, Ghasemi M, et al. Endogenous cannabinoids CB(2) receptors in rat heart. *Eur J Pharmacol* 2008; 579: 246–252.
32. Kant R, Diwan V, Jaggi AS, et al. Remote renal preconditioning-induced cardioprotection: a key role of hypoxia inducible factor-1 α 4-hydroxylases. *Mol Cell Biochem* 2008; 312: 25–31.
33. Xiao L, Lu R, Hu CP, et al. Delayed cardioprotection by intestinal preconditioning is mediated by calcitonin gene-related peptide. *Eur J Pharmacol* 2001; 427: 131–135.
34. Li XJ, Xiao ZS, Peng CF, et al. Calcitonin gene-related peptide-induced preconditioning protects against ischemia-reperfusion injury in isolated rat hearts. *Eur J Pharmacol* 1996; 311: 163–167.
35. Wolfrum S, Nienstedt J, Heidbreder M, et al. Calcitonin gene related peptide mediate cardioprotection by remote preconditioning. *Regul Pept* 2005; 127: 217–224.
36. Hartmann P, Varga R, Zobolyák Z, et al. Anti-inflammatory effects of limb ischaemic preconditioning are mediated by sensory nerve activation in rats. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2011; 383 (2): 179–189.
37. Konstantinov IE, Arab S, Kharbanda RK, et al. The remote ischaemic preconditioning stimulus modifies inflammatory gene expression in humans. *Physiol Genomics* 2004; 19: 143–150.
38. Konstantinov IE, Arab S, Li J, et al. The remote ischemic preconditioning stimulus modifies gene expression in mouse myocardium. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 130: 1326–1332.
39. Peralta C, Fernandez L, Panes J, et al. Perconditioning protects against systemic disorders associated with hepatic ischemia-reperfusion through blockade of tumor necrosis factor-induced P-selectin up-regulation in the rat. *Hepatology* 2001; 33: 100–113.
40. Filho RT, Loiola EL, Rocha AFL, et al. Hind limb ischemic preconditioning induces an anti-inflammatory response by remote organs in rats. *Braz J Med Biol Res* 2009; 42 (10): 921–929.
41. Wolfrum S, Schneider K, Heidbreder M, et al. Remote preconditioning protects the heart by activating myocardial PKC ϵ isoform. *Cardiovasc Res* 2002; 55: 583–589.
42. Hausenloy DJ, Yellon DM. Survival kinases in ischemic preconditioning and postconditioning. *Cardiovasc Res* 2006; 70: 240–253.
43. Weinbrenner C, Nelles M, Herzog N, et al. Remote preconditioning by infrarenal occlusion of the aorta protects the heart from infarction: a newly identified non-neural but PKC dependent pathway. *Cardiovasc Res* 2002; 55: 590–601.
44. Yellon DM, Downey JM. Preconditioning the myocardium: from cellular physiology to clinical cardiology. *Physiol Rev* 2003; 83: 1113–1151.
45. Vinten-Johansen J. Postconditioning: a mechanical maneuver that triggers biological and molecular cardioprotective responses to reperfusion. *Heart Fail Rev* 2007; 12: 235–244.
46. Yang XM, Proctor JB, Cui L, et al. Multiple, brief coronary occlusions during early reperfusion protect rabbit hearts by targeting cell signaling pathways. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1103–1110.
47. Sanada S, Kitakaze M, Papst PJ, et al. Cardioprotective effect afforded by transient exposure to phosphodiesterase III inhibitors: the role of protein kinase A and p38 mitogen-activated protein kinase. *Circulation* 2001; 104: 705–710.
48. Santos PD, Knowlton AJ, Laclau MN, et al. Mechanisms by which opening the mitochondrial ATP sensitive K channel protects the ischemic heart. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002; 283: H284–H295.
49. Vander Heide RS, Hill ML, Reimer KA, et al. Effects of reversible ischemia on the activity of mitochondrial ATPase: Relationship to ischemic preconditioning. *J Mol Cell Cardiol* 1996; 28: 103–112.
50. Costa S, Jakob R, Costa CL, et al. The mechanism by which the mitochondrial ATP-sensitive K⁺ channel opening an H₂O₂ inhibit the mitochondrial permeability transition. *J Biol Chem* 2006; 281: 20801–20808.
51. Gateau-Roesch O, Argaud L, Ovize M. Mitochondrial permeability transition pore and postconditioning. Review. *Cardiovasc Res* 2006; 70: 264–273.
52. Zhang SZ, Wang NF, Xu J, et al. Kappa-Opioid receptors mediate cardioprotection by remote preconditioning. *Anesthesiology* 2006; 105: 550–556.
53. Weihrauch D, Krolikowski JG, Bienengraeber M, et al. Morphine enhances isoflurane-induced postconditioning against myocardial infarction: the role of phosphatidylinositol-3-kinase and opioid receptors in rabbits. *Anaesth Analg* 2005; 101 (4): 942–9.
54. Harkin DW, Barros D’Sa AA, McCallion K, et al. Ischemic preconditioning before lower limb ischemiareperfusion protects against acute lung injury. *J Vasc Surg* 2002; 35: 1264–1273.
55. Gyurkovics E, Arányi P, Turóczi ZS, et al. Postconditioning attenuates remote organ injury after lower limb arterial occlusion. *Interv Med and App Science* 2010; 2 (4): 169–177.

56. Gyurkovics E, Arányi P, Stangl R, et al. Postconditioning of the Lower Limb-Protection Against the Reperfusion Syndrome *J of Surg Res* 2011; 169: 139–147.
57. Kume M, Yamamoto Y, Saad S, et al. Ischemic preconditioning of the liver in rats: Implications of heat shock protein induction to increase tolerance of ischemia-reperfusion injury. *J Lab Clin Med* 1996; 251–258.
58. Oba M, Suico MA, Morino S, et al. Modified Mild Heat Shock Modality Attenuates Hepatic Ischemia/Reperfusion Injury. *J Surg Res* 2010; (162): 213–220.
59. Marber MS, Mestrlil R, Chi SH, et al. Over-expression of the rat inducible 70-kD heat stress protein in a transgenic mouse increases the resistance of the heart to ischemic injury. *J Clin Invest* 1995; 95: 1446–1456.
60. Nishi S, Taki W, Uemura Y, et al. Ischemic tolerance due to the induction of HSP70 in a rat ischemic recirculation model. *Brain Res* 1993; 615: 281–288.
61. Abdih H, Stokes K, Kelly CJ, et al. Thermotolerance protects kidney from ischemia reperfusion induced injury. *Eur Surg Res* 1995; 27 (1): 59–60.
62. Kergel KC. Heat shock proteins: modifying factors in physiological stress responses and acquired thermotolerance. *J Appl Physiol* 2002; 92: 2177–2186.
63. Morimoto RI, Tissires A, Georgopoulos C. The biology of heat shock proteins and molecular chaperones. Cold Spring Harb Lab Press 2004; 1–30.
64. Kobba S, Kim SC, Chen L, et al. The heat shock paradox and cardiac myocytes: role of Heat Shock Factor. *Shock* article in press; doi: 10.1097/SHK.0b013e3182094a0b
65. Hasegawa A, Iwasaka H, Hagiwara S, et al. Relationship between HMGB1 and tissue protective effects of HSP72 in a LPS-induced systemic inflammation model. *J Surg Res* article in press; doi:10.1016/j.jss.2009.10.015.
66. Czigány Z, Turóczi Zs. Távoli szervi iszkémiás perkondicionálás hepatoprotektív hatásai: különös tekintettel a microcirculációra. *Magyar Sebészet* 2011; 86 (S1): S237.
67. Czigány Z, Turóczi Zs, Kupcsulik P, et al. A távoli szervi iszkémiás perkondicionálás hepatoprotektív hatásai: különös tekintettel a microcirculációra. *Magyar Sebészet* 2011; 86 (3): 157–158.
68. Galloway E, Shin T, Huber N, et al. Activation of hepatocytes by extracellular heat shock protein 72. *Am J of Physiol* 2008; 295: 514–520.
69. Dybdahl B, Wahba A, Lien E, et al. Inflammatory response after open heart surgery: release of heat-shock protein 70 and signaling through toll-like receptor-4. *Circulation* 2002; 105 (6): 685–690.
70. Asea A, Kraeft SK, Kurt-Jones EA, et al. HSP70 stimulates cytokine production through a CD14-dependant pathway, demonstrating its dual role as a chaperone and cytokine. *Nat Med* 2000; 6: 435–442.
71. Demidov ON, Tyrenko VV, Svistov AS, et al. Heat shock proteins in cardiosurgery patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999; 16: 444–449.
72. Kimura F, Itoh H, Ambiru S, et al. Circulating heat shock protein 70 is associated with postoperative infection and organ dysfunction after liver resection. *Am J Surg*. 2004; 187 (6): 777–784.
73. Wei M, Xin P, Li S, et al. Repeated remote ischemic postconditioning protects against adverse left ventricular remodeling and improves survival in a rat model of myocardial infarction. *Circ Res* 2011; doi: 10.1161/CIRCRESAHA.110.236190
74. Hausenloy DJ, Maddock HL, Baxter GF, et al. Inhibiting mitochondrial permeability transition pore opening: a new paradigm for myocardial preconditioning? *Cardiovasc Res* 2002; 55: 534–543.
75. Argaud L, Gateau-Roesch O, Raissy O, et al. Postconditioning inhibits mitochondrial permeability transition. *Circulation* 2005; 111: 194–197.
76. Becker LB. New concepts in reactive oxygen species and cardiovascular reperfusion physiology. *Cardiovasc Res* 2004; 61: 461–470.
77. de Lemos JA, Antman EM, Giugliano RP, et al. on behalf of Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) 14 Investigators. ST-segment resolution and infarct-related artery patency and flow after thrombolytic therapy. *Am J Cardiol* 2000; 85: 299–304.
78. van't Hof AW, Liem A, de Boer MJ, et al. Myocardial Infarction Study Group. Clinical value of 12-lead electrocardiogram after successful reperfusion therapy for acute myocardial infarction. *Lancet* 1997; 350: 615–619.
79. Wang H, Li Z, Liu X, et al. Effects of various protocols of ischemic preconditioning on rat tram flaps. *Microsurg* 2008; 28 (1): 37–43.
80. Skyschally A, van Caster P, Iliodromitis EK, et al. Ischemic postconditioning: experimental models and protocol algorithms. *Basic Res Cardiol* 2009; 104 (5): 469–483.
81. Banchini E, Villani LG, Capelli P. Dissections of the thoracic aorta following partial clamping. *Int Angiol* 1989; 8 (3): 157–160.
82. Coelho JC, Sigel B, Flanigan DP, et al. Arteriographic and ultrasonic evaluation of vascular clamp injuries using an in vitro human experimental model. *Surg Gynecol Obstet* 1982; 155 (4): 506–512.
83. Wagner R, Piler P, Bedanova H, et al. Myocardial injury is decreased by late remote ischaemic preconditioning and aggravated by tramadol in patients undergoing cardiac surgery: a randomised controlled trial. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2010; 11: 758–762.
84. Hausenloy DJ, Mwamure PK, Venugopal V, et al. Effect of remote ischaemic preconditioning on myocardial injury in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery: a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370: 575–579.
85. Ali ZA, Callaghan CJ, Lim E, et al. Remote ischemic preconditioning reduces myocardial and renal injury after elective abdominal aortic aneurysm repair: a randomized controlled trial. *Circulation* 2007; 116 (Suppl): I98–I105.
86. Andreka G, Vertesaljai M, Szantho G, et al. Remote ischemic postconditioning protects the heart during acute myocardial infarction in pigs. *Heart* 2007 Jun; 93 (6): 749–52. Epub 2007 Apr 20.