

УДК 617.735-084/-085

## Перспективний захист сітківки прекодиціюванням: огляд літератури

О. С. Задорожний, д-р мед. наук; А. Р. Король, д-р мед. наук;  
Н. В. Пасєчнікова, д-р мед. наук, професор, член-кор. НАМН України

ДУ «Інститут очних хвороб та  
тканинної терапії ім. В.П.Філатова  
НАМН України»

Одеса (Україна)

### Ключові слова:

прекодиціювання, ішемічне ушкодження,  
фототоксичне ушкодження, серце, мозок,  
сітківка

*Сітківка людини і тварин, так само як міокард і нервова тканина головного мозку, мають значні внутрішні адаптивні механізми, які забезпечують захист клітин у несприятливих умовах. Ці ендogenous захисні механізми, які можуть збільшити опір клітин сітківки впливу шкідливих факторів, можна активувати короточасним використанням різноманітних докритичних стимулів (ішемія, фотобіомодуляція, гіпотермія та інші), які передують ушкодженню, що отримало назву прекодиціювання. Багаторічний досвід лабораторних та клінічних досліджень продемонстрував дивовижні можливості прекодиціювання для забезпечення кардіо- та церебропротекції. Користь виявлених ефектів прекодиціювання для захисту сітківки людини ще належить оцінити, попри обнадійливі результати проведених експериментальних досліджень. В огляді літератури подано деякі аспекти вивчення та застосування ефектів прекодиціювання в різних сферах медицини; розглянуто результати лабораторних досліджень внутрішніх механізмів захисту клітин сітківки; запропоновано перспективні напрямки майбутнього можливого застосування виявлених ефектів у клінічній офтальмології з метою ретинопротекції.*

В даний час захист тканин та органів людини від ішемічного ушкодження продовжує залишатися одним із пріоритетних напрямків сучасної медицини. [1, 2]. Найбільш перспективними мішенями для терапевтичного застосування нових захисних технік вважаються тканини з високою чутливістю до ішемії, тобто міокард, нервова тканина мозку та сітківка. Результати наукових досліджень свідчать про те, що ці тканини мають значні ендogenous адаптивні механізми, які можуть збільшити опірність ішемічному пошкодженню та покращити відновлення після ішемії. [3, 4, 5, 6, 7, 8, 9].

Ще в 1964 році Dahl і Balfour в експерименті на щурах виявили, що попередній стимул у вигляді короточасної аноксії посилює толерантність тканин мозку до подальшої тривалішої аноксії, на думку авторів, внаслідок посилення анаеробного гліколізу. [10]. Murry зі співавторами в 1986 році повідомили, що короточасні субпорогові епізоди коронарної ішемії-реперфузії в якості підготовки до наступної стійкої оклюзії коронарної артерії обмежували розмір інфаркту міокарда в серці собак на 75% порівняно з контрольною групою. Автори припустили, що захист міокарда, виявлений ними в експерименті, міг бути обумовлений зменшен-

ням виснаження аденозинтрифосфату (АТФ) та/або зниженням накопичення катаболітів. [11].

За останні десятиліття було досягнуто значного прогресу у визначенні ендogenous реакцій захисту від ішемії та їх застосуванні в рутинній клінічній практиці. У численних експериментах на тваринах і пізніше в клінічних дослідженнях було підтверджено, що прекодиціювання (ПК) тканин організму короточасними сублетальними ішемічними стимулами є потужною формою ендogenous захисту від церебральної ішемії та ішемічного пошкодження міокарда, а також від їх наслідків. [12, 13, 14, 15]. В результаті проведених досліджень було запропоновано концепцію ішемічного прекодиціювання (ІПК), яке полягає в здатності короточасного докритичного ішемічного навантаження мобілізувати внутрішні захисні механізми в тканинах організму, підвищуючи толерантність до наступного стійкого епізоду ішемії. [1, 11].

Пізніше було виявлено, що повторні короточасні цикли ішемії у віддалених тканинах, включаючи нирки, кишечник, скелетні м'язи, також можуть захистити серце від подальшого інфаркту міокарда. [16, 17, 18,

19, 20]. Такий підхід називається дистанційним (віддаленим) ІПК і є менш інвазивним та простішим для реалізації у клінічній практиці. [21, 22, 23]. Повідомляється про використання дистанційного ІПК з метою викликати захисну відповідь не тільки в серці, а й інших органах-мішенях (мозок, нирки, легені). [24, 25, 26, 27].

Крім того, дослідження показали, що запустити ендогенні механізми захисту від ішемічного та інших ушкоджуючих факторів може не тільки субкритична ішемія, але і гіпоксія, гіпертермія, гіпотермія, світло, інгаляційні анестетики та інші хімічні речовини, що отримало назву перехресного ІПК. [28, 29, 30, 31, 32].

Механізми захисних ефектів ІПК численні, надзвичайно складні й нині залишаються недостатньо вивченими. Відомо, що ІПК ініціює різноманітні адаптивні реакції в клітинах і тканинах, які через деякий час готують тканину до фактичної ушкоджуючої ішемічної події. Можна виділити ранні та пізні (відстрочені) захисні механізми ІПК в залежності від того, чи проявляється ефект відразу після нелетального стресу або із затримкою у кілька годин або днів. [1]. Вважається, що ранні механізми захисту можуть бути індуковані протягом декількох хвилин після впливу ІПК стимулів і пов'язані з генеруванням сигнальних молекул, які зв'язуються з відповідними мембранними рецепторами і активують ряд сигнальних внутрішньоклітинних реакцій. [1, 6, 33]. Відстрочені захисні механізми ІПК є результатом активації генів та синтезу білка *de novo*. [1, 6, 33]. При цьому корисні ефекти ІПК досягаються завдяки послабленню процесів, що викликають ушкодження, включаючи ексайтотоксичність, іонний дисбаланс, окислювальний стрес, метаболічну дисфункцію, запалення, некротичну та апоптозну загибель клітин. [6].

Захисні сигнали дистанційного ІПК імовірно передаються від віддалених тканин в орган-мішень трьома різними шляхами: гуморальним, нейрональним, та імунним. Після передачі захисних сигналів вони мають загальний шлях індукції толерантності до ушкоджуючого фактору. [9].

Цікаві численні повідомлення про те, що активація ендогенних адаптивних механізмів (у міокарді, мозку, сітківці) спостерігається при застосуванні короткочасних епізодів нефатальної ішемії або інших перехресних стимулів не тільки до, але також під час і навіть після шкідливого впливу. Ці явища отримали назви прекодиціювання, перкодиціювання та посткодиціювання відповідно. [8, 34, 35, 36, 37, 38, 39].

#### **Захист тканин серця прекодиціюванням**

Адаптація міокарда до ішемії на тлі попереднього ІПК спостерігається у пацієнтів з нестабільною стенокардією, у пацієнтів в умовах операції коронарного шунтування та коронарної ангіопластики. [40, 41, 42]. Так, повідомляється, що у пацієнтів з інфарктом міокарда, якому передували періодичні напади стено-

кардії, збереження міокарда і результат тромболітичної терапії краще, ніж у пацієнтів без передінфарктної стенокардії. [43, 44]. Вважається, що в цьому випадку одним із захисних механізмів для міокарда може бути ІПК. [42].

Yellon та співавтори у пацієнтів під час аортокоронарного шунтування досліджували ефект ІПК, який моделювався шляхом короткочасного контрольованого перетискання аорти, на метаболізм міокарда після 10 хвилинної дії ішемії. Біопсія міокарда, взята після епізоду ішемії, показала значно більший вміст АТФ у групі з ІПК, ніж у контрольній групі. На цій підставі автори припустили, що у міокарді людини відбуваються типові біохімічні зміни, характерні для ІПК, які раніше спостерігали Murry з колегами у їхньому класичному експерименті. [41]. Ефект ІПК було підтверджено рядом авторів у пацієнтів в умовах коронарної ангіопластики. [45, 46, 47]. Деякі дослідники припустили корисний вплив ІПК на аритмії, спричинені ішемією та реперфузією [48, 49]. Передбачається, що ефект ІПК може послаблювати такий стан як транзиторна постішемічна дисфункція міокарда, що називається ще оглушенням (станованим) міокардом. [50, 51]. Таким чином, ІПК можна розглядати як один з найбільш потужних напрямків терапевтичного захисту міокарда у людини. [33].

Повідомляється про успішне застосування дистанційного ІПК для кардіопroteкції. Так, після аортокоронарного шунтування у дорослих пацієнтів, а також хірургії вродженої вади серця у дітей дистанційне ІПК знижує вивільнення біомаркерів ішемічного пошкодження в сироватці, забезпечує періопераційний захист міокарда та покращує прогноз. [21, 23, 52]. Поліпшення показників біомаркерів ішемічного ушкодження, зниження частоти післяопераційного ушкодження міокарда, інфаркту міокарда та ниркової недостатності спостерігалось у пацієнтів після хірургії аневризми черевної аорти під час використання дистанційного ІПК. [26]. У той же час, у низці досліджень не було виявлено суттєвих відмінностей між пацієнтами після дистанційного ІПК та контролем ні щодо вивільнення біомаркерів ішемічного пошкодження, ні щодо клінічних результатів. [53, 54, 55, 56, 57, 58].

Таким чином, результати клінічних досліджень щодо користі дистанційного ІПК дуже різняться. Механізми захисних ефектів дистанційного ІПК не цілком зрозумілі. Тим не менш, існує ряд факторів (наприклад, прийом деяких препаратів, протоколи анестезії), вплив яких на ефективність ІПК було підтверджено. [46, 47, 59]. Так, у пацієнтів з цукровим діабетом, які тривалий час перорально приймають гіпоглікемічні засоби на основі сульфонілсечовини, які є неспецифічними блокаторами КАТФ-каналів, кардіопротекторний ефект ІПК може бути знижений. [60]. При цьому вплив таких факторів не завжди враховувався під час планування клінічних досліджень і не контролювався, що могло позначитися на отриманих результатах. [61].

### Захист мозку прекодиціюванням

Було виявлено, що у пацієнтів з транзиторною ішемічною атакою (ТІА) тривалістю 10-20 хвилин спостерігалися кращі показники відновлення після наступного ішемічного інсульту, ніж у хворих без попередньої ТІА. Це спостереження можна пояснити розвитком толерантності до ішемії таких хворих або ефектом ПК після перенесеної ТІА [62]. Пізніше Wegener із співавторами також підтвердили роль ТІА в ендогенній нейропротекції нервової тканини мозку людини. [63].

Chan із співавторами показали захисний ефект щодо мозку людини ІПК шляхом короточасної (2 хвилини ішемії з 30 хвилинною реперфузією) оклюзії проксимальної артерії в процесі хірургії церебральної аневризми. Автори зробили висновок, що ІПК зменшує тканинну гіпоксію при наступній стійкішій оклюзії артерії і може бути простою технікою захисту головного мозку під час складної цереброваскулярної хірургії. [64]. Інші автори також виявили, що короточасна оклюзія проксимальної артерії з переривчастою реперфузією у пацієнтів з внутрішньочерепною аневризмом знижує ризик інсульту в порівнянні з безперервною ішемією аналогічної тривалості. [65].

Вважається, що дистанційне ІПК також має нейропротекторні властивості. Так, Meng з колегами показали, що дистанційне ІПК може бути ефективним способом покращення перфузії мозку та зниження частоти повторних інсультів у пацієнтів з атеросклеротичним стенозом церебральних артерій [66]. Sales із співавторами повідомили про зменшення післяопераційного ішемічного ушкодження тканин головного мозку у пацієнтів, які перенесли планову операцію з видалення пухлини головного мозку в умовах дистанційного ІПК, індукованого шляхом трьох 5 хвилинних епізодів ішемії верхньої кінцівки після індукції анестезії. [67]. У дослідженні Sangeetha із співавторами дистанційне ІПК у пацієнтів із субарахноїдальним крововиливом внаслідок розриву внутрішньочерепної аневризми сприяло нижчій частоті церебрального вазоспазму та кращому функціональному результату. [25].

### Захист сітківки прекодиціюванням

Результати вивчення механізмів ПК та адаптації до ішемії міокарда та мозку дозволили припустити, що ПК може відбуватися у нервовій тканині сітківки. Ці припущення були підтвержені рядом експериментальних досліджень, спрямованих на вивчення механізмів захисту сітківки прекодиціюванням (табл. 1).

Нейропротекторний ефект сублетальної гіпоксії, що забезпечує захист гангліозних клітин сітківки щурів від ішемії та ексайтотоксичності, раніше був виявлений в експерименті *in vitro*. [68]. Пізніше Roth із співавторами показали здатність короточасного ішемічного стимулюючого прекодиціювання зменшити подальше ішемічно-реперфузійне пошкодження сітківки в експерименті *in vivo*. Ішемічний епізод тривалістю 60 хвилин слідував після 5 хвилинного ІПК

через 1, 24, 72 та 168 годин у різних групах тварин. У тварин, яким ПК проводилося за 24 або 72 години до ішемії, спостерігалось повне відновлення показників електроретинографії та відсутність гістологічного ушкодження сітківки, на відміну від неприкодиціюваних щурів та тварин з витримкою між ПК та ішемією в 1 або 168 годин. Причому, якщо ішемія відбувалась через 1 годину після ПК, то пошкодження функції та структури сітківки було навіть більш виражене, ніж у неприкодиціюваних тварин. [69]. Очевидно, що автори спостерігали пізні ефекти ішемічного ПК, а ранні ефекти виявлено не було.

Sakamoto із співавторами провели дослідження, спрямоване на пошук раннього етапу захисту сітківки за допомогою ІПК. Для цього в експерименті на щурах ішемічний епізод тривалістю 60 хвилин слідував після 5 хвилинного ІПК через 5, 10, 20, 30, 40, 50 та 60 хвилин у різних тварин. Автори гістологічно виявили ішемічне пошкодження структури сітківки у тварин з інтервалом між ПК та ішемією у 5, 10, 50 та 60 хвилин. У той же час спостерігалась відсутність змін структури сітківки при витримці між ПК та епізодом стійкої ішемії у 20-40 хвилин. [70]. Таким чином, автори виявили ранні захисні ефекти ІПК у сітківці щурів та продемонстрували їх діапазон за часом.

Повідомляється про можливий вплив на ретинопротекцію, обумовлену використанням ІПК, наступних механізмів: зв'язування аденозину з його A1 та A2а рецепторами, активація протеїнкінази C, індукції синтезу білка теплового шоку 27 (Hsp27), активації білка рецептора еритропоєтину (EPO-R), активація NO-синтази, відкриття мітохондріальних КАТФ-каналів, інгібування мітоген-активованих протеїнкіназ. [70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78]. Zhang та співавтори підтвердили на моделі ішемії сітківки щурів, що ІПК забезпечує захист функції та структури сітківки від ішемічного ушкодження, у тому числі, за рахунок послаблення активації каспази, зменшення експресії генів, пов'язаних з апоптозом, та за рахунок зміни фосфорилування білків. [76]. Було виявлено, що захист сітківки, індукований ІПК, частково зумовлений пригніченням активності гістондеацетилази (HDAC1/2), підвищена активність якої в сітківці та пов'язане з нею гіпоацетилювання білків сприяють ішемічному ушкодженню. [79]. Крім того, було виявлено пригнічуючу дію ІПК на запальні лейкоцитарно-ендотеліальні взаємодії у постішемічній сітківці щурів, що також може частково сприяти нейропротекторному ефекту при ішемічному стані [80]. Nishikawa зі співавторами показали залучення до процесу ПК клітин Мюллера, які відіграють важливу роль у ретинальній гомеостатичній регуляції, зокрема, у метаболізмі глутамату. [81].

Слід зазначити, що захисний ефект ІПК є непостійним. Він запускається прекодиціюючим стимулом, активується і потім поступово розсіюється. Виявлено, що нейропротекторні механізми можливо повторно індукувати новим ПК стимулом. [71]. Передбачається

Таблиця 1. Експериментальні дослідження захисту сітківки прекодиціюванням

Автори	Рік	Тварини	ПК стимул	Час витримки між ПК та пошкодженням	Пошкоджуючий фактор	Виявлений ефект ПК
Faktorovich E.G., et al <sup>86</sup>	1992	щури	Введення голки субретинально	48 годин	Світло, 7 днів, 1300-1800 lux	Зменшення фототоксичного пошкодження фоторецепторів після механічного ПК стимула.
Roth S., et al <sup>69</sup>	1998	щури	Ішемія, 5 хв	1 година	Ішемія, 60 хв	Погіршення структури та електричної функції сітківки внаслідок ішемії.
			Ішемія, 5 хв	24, 72 години	Ішемія, 60 хв	Продемонстровано ефект відстроченого ІПК у сітківці, структурний та функціональний захист сітківки.
			Ішемія, 5 хв	168 годин	Ішемія, 60 хв	Структурний та функціональний захист сітківки від ішемії відсутній.
Liu C., et al <sup>69</sup>	1998	щури	Світло, 12 год, 1400 lux	48 годин	Світло, 7 днів, 1400 lux	Захист сітківки від фототоксичного пошкодження за допомогою ПК світлом.
Li B., et al <sup>71</sup>	1999	щури	Ішемія, 5 хв	24 години	Ішемія, 60 хв	Доведено, що ПК можливо повторно індукувати новим стимулом. Підтверджено медіаторну роль аденозину.
Lin J., et al <sup>82</sup>	1999	щури	Ішемія, 5 хв	24 години	Ішемія, 30 хв	Запобігання постішемічної гіперфузії та повне відновлення електричної функції сітківки.
			Ішемія, 5 хв	24 години	Ішемія, 60 хв	Запобігання постішемічній гіперфузії сітківки.
			Ішемія, 5 хв	24 години	Ішемія, 75 хв	Постішемічна гіперфузія сітківки.
Nishiyama T., et al <sup>81</sup>	2000	щури	Ішемія, 5 хв	24 години	Ішемія, 60 хв	Показано роль у захисних ефектах ІПК клітин Мюллера.
Nonaka A., et al <sup>80</sup>	2001	щури	Ішемія, 5 хв	24 години	Ішемія, 60 хв	Виявлено пригнічення лейкоцитарно-ендотеліальної взаємодії в постішемічній сітківці після ПК.
Zhang C., et al <sup>76</sup>	2002	щури	Ішемія, 8 хв	24 години	Ішемія, 45 хв	Зниження ішемічного апоптотичного пошкодження сітківки.
Toprak A.B., et al <sup>112</sup>	2002	щури	Ішемія, 5 хв	24 години	Ішемія, 60 хв	Структурний захист сітківки від ішемії.
Casson R.J., et al <sup>83</sup>	2003	щури	Ішемія, 5 хв	24 години	Світло, 48 годин, 2000 lux	Захист фоторецепторів від фототоксичного пошкодження.
Sakamoto K., et al <sup>70</sup>	2004	щури	Ішемія, 5 хв	5, 10 хв	Ішемія, 60 хв	Погіршення структури сітківки внаслідок ішемії.
			Ішемія, 5 хв	20, 30, 40 хв	Ішемія, 60 хв	Продемонстровано ефект раннього ІПК у сітківці, структурний захист сітківки від ішемічного пошкодження.
			Ішемія, 5 хв	50, 60 хв	Ішемія, 60 хв	Погіршення структури сітківки внаслідок ішемії.
Ozbay D., et al <sup>111</sup>	2004	щури	Ішемія, 5 хв	48 годин	Ішемія, 30 хв	Збереження структури постішемічної сітківки у групі з ІПК.
Dreixler J.C., et al <sup>77</sup>	2009	щури	Ішемія, 8 хв	24 години	Ішемія	Визначено роль ЕРО-R у захисті ПК сітківки від ішемії.
Albarracin R., et al <sup>90</sup>	2011	щури	Світло 670 нм, 60мВт/см <sup>2</sup> 5 днів по 3 хв,	24 години	Світло, 24 години, 1000 lux	Структурний та функціональний захист сітківки від фототоксичного пошкодження за допомогою ПК фотобіомодуляцією.
Zhu Y., et al <sup>98</sup>	2012	миші	Гіпоксія 11% O <sub>2</sub> , 2 год, 2 тижні	72 години	Внутрішньоочна гіпертензія, 3-10 тижнів	Гіпоксичне ПК захищає гангліозні клітини сітківки від апоптозу та зменшує пошкодження аксонів.

Таблиця 1 (продовження). Експериментальні дослідження захисту сітківки прекодиціонуванням (продовження)

Автори	Рік	Тварини	ПК стимул	Час витримки між ПК та пошкодженням	Пошкоджуючий фактор	Виявлений ефект ПК
Salido E.M., et al <sup>88</sup>	2013	щури	Гіпотермія, 20 хв	24 години	Ішемія, 40 хв	Структурний та функціональний захист сітківки від ішемії за допомогою гіпотермічного ПК.
Fan J., et al <sup>79</sup>	2016	щури	Ішемія, 5 хв	24 години	Ішемія, 45 хв	Виявлено зв'язок ретинопротекції за рахунок ІПК зі зниженою активністю HDAC.
Brandli A., et al <sup>84</sup>	2016	щури	Дистанційна ішемія, 5 хв×2	15-30 хв	Світло, 24 год, 1000 lux	Захист фоторецепторних клітин сітківки від фотоповшкодження дистанційним ІПК.
Iliescu D.A., et al <sup>96</sup>	2018	щури	Севофлуран 2% , 60 хв	1 година	Світло, 60 хв, 20000 lux	Структурний та функціональний захист фоторецепторів та біполярних клітин сітківки від фототоксичного впливу.

ся, що в залежності від інтенсивності та експозиції стресового стимулу він може як запускати корисні адаптивні реакції, так і призводити до пошкодження тканин. [6]. Слід зазначити, що немає чіткої межі між прекодиціонуючими та ушкоджуючими стимулами. [9]. Захисний ефект ПК також залежить від тривалості наступного епізоду ішемії. [82].

В експериментальному дослідженні Casson та співавторів було продемонстровано, що ІПК може забезпечити захист сітківки не тільки від ішемічного, а й від фототоксичного пошкодження. Автори припустили, що підвищена активність основного фактора росту фібробластів (bFGF), гліального кислого фібрилярного білка (GFAP) і регулятора апоптозу Bcl-2 можуть відігравати роль у забезпеченні захисного ефекту ПК. [83].

Ретинопротекторний ефект можна також запустити дистанційним ІПК. Так, Brandli із співавторами в експерименті на щурах, моделюючи ІПК шляхом повторюваних епізодів ішемії та реперфузії кінцівки лабораторних тварин, продемонстрували захист їх сітківки від фототоксичного пошкодження, збереження її електричної активності та гістологічної структури, а також зменшення апоптозу фоторецепторних клітин. [84].

Є повідомлення, що підтверджують можливість застосування перехресних ПК стимулів для захисту клітин сітківки від ішемічного і фототоксичного пошкодження. Так, раніше повідомлялося, що механічна травма сітківки може відігравати роль прекодиціонуючого стимула і створювати умови захисту фоторецепторних клітин при подальшому фототоксичному пошкодженні сітківки [85, 86]. Передбачається, що ендогенна нейропротекторна відповідь після механічного пошкодження сітківки може бути індукована шляхом активації bFGF та/або циліарного нейротрофічного фактора (CNTF). [87].

Гіпотермія як прекодиціонуючий стимул для захисту сітківки від ішемічно-реперфузійного пошкодження в експерименті на щурах вивчали Salido зі

співавторами. За 24 години до ішемії тварин піддавали загальній або місцевій гіпотермії ока. Через 2 тижні було виявлено, що загальне та місцеве гіпотермічне ПК забезпечило функціональний захист сітківки (за даними електроретинографії) в очах, що зазнали ішемічного/реперфузійного пошкодження. Гіпотермічне ПК (загальне та місцеве) значною мірою зберігало структуру сітківки та кількість гангліозних клітин. Автори обґрунтовують глутаматзалежний механізм нейропротекторного ефекту гіпотермічного ПК на тканини сітківки у відповідь на ішемію. Імовірною мішенню для захисного ефекту ПК автори вважають клітини Мюллера сітківки. [88]. Таким чином, прекодиціонуючі стимули можуть активувати ендогенний захист сітківки при системному впливі на весь організм або при локальному їх застосуванні. [8].

З метою зменшення наслідків фототоксичного пошкодження сітківки в якості перехресного стимулу для ПК може використовуватися світло. Так, Liu із співавторами в експерименті виявили, що ПК сітківки щурів світлом від флюоресцентного джерела перед фототравмою стимулює вироблення регульованої позаклітинними сигналами кінази (ERK), bFGF і CNTF і дозволяє зменшити структурні ушкодження сітківки. Автори припустили, що клітини Мюллера відіграють вагомий роль в індукованому прекодиціонуванні захисту фоторецепторів. [89]. Albarracin із співавторами повідомили, що фотобіомодуляція із застосуванням світлодіодного випромінювання з довжиною хвилі 670 нм у режимі ПК послаблює шкідливий вплив світла на сітківку щурів. Було виявлено зниження фототоксичного ушкодження фоторецепторних клітин, клітин пігментного епітелію сітківки та клітин Мюллера, а також зменшення біомаркерів запального стресу у сітківці. [90, 91].

Для захисту сітківки від фототоксичного пошкодження можна застосувати ПК за допомогою фармакологічних засобів, наприклад, інгаляційних анестезантів.

тиків. Було виявлено, що деякі інгаляційні анестетики здатні посилювати ефект ПК і самі можуть забезпечувати захист тканин серця, нирок та інших органів, зменшуючи ішемічно-реперфузійне ушкодження, індукуючи протизапальні, антинекротичні та антиапоптотичні ефекти. [2, 57, 93, 94, 95]. Є повідомлення про захисний ПК ефект інгаляційних анестетиків щодо індукованого світлом ушкодження сітківки. Вважається, що непрйопротекторні властивості інгаляційних анестетиків полягають у послабленні нейрональної ексайтотоксичності, запалення та апоптозу. В експерименті на щурах було виявлено ретинопротекторний ефект ПК із севофлураном, яке передувало фотостресу та супроводжувалось кращими показниками електро-ретинографії у порівнянні з контрольною групою без ПК. [96].

Було також виявлено в експерименті на мишах, що застосування як ПК повторюваних епізодів сублетальної гіпоксії перешкоджає апоптотичній загибелі гангліозних клітин сітківки та пошкодженню аксонів при моделюванні стійкої внутрішньоочної гіпертензії. Повідомляється, що ендogenous адаптивні реакції, які запускаються епізодами гіпоксії, що повторюються, здатні забезпечити захист від пошкодження через багато тижнів після ПК стимулу. Автори припускають, що виявлена здатність індукувати стійкість до загибелі гангліозних клітин може бути корисною не тільки для захисту зору у пацієнтів із глаукомою, але й для збереження нейронів при інших нейродегенеративних захворюваннях. [97, 98].

Крім того, в експериментах було продемонстровано ретинопротекторні можливості перехресних ПК стимулів у вигляді гіпертермії [99], гіпербаричної оксигенації [100], окислювального стресу [101], фізичних вправ [102].

Враховуючи різноманітність стимулів, що індукують внутрішні захисні реакції, можна припустити, що активовані ними сигнальні шляхи, на певному етапі взаємодіють із загальними фундаментальними механізмами, які в результаті забезпечують нейропротекторні ефекти. [6]. Незважаючи на накопичені знання про прекодиціювання, невідомо, чи нейропротекторні ефекти можуть потенціюватися при використанні різних стимулів для індукування захисних реакцій.

Сьогодні корисні ефекти ПК не підтверджені релевантними клінічними випробуваннями та не мають практичного застосування в офтальмології, незважаючи на обнадійливі результати лабораторних досліджень. [8]. Водночас у кардіо- та нейрохірургії ПК використовується з метою захисту тканин серця та мозку від ішемічного ушкодження. [23, 26, 66, 67, 103]. Гіпотетично одним із можливих перспективних напрямів подальших досліджень щодо використання ПК для захисту сітківки може бути вітреоретинальна хірургія. Так, відомо, що в процесі вітректомії підвищення внутрішньоочною тиску та зниження системного тиску призводить до падіння перфузійного тиску і, як на-

слідок, до додаткового інтраопераційного ішемічного пошкодження сітківки та зорового нерва. [104]. Крім того, в ході вітректомії освітлення очного дна відбувається через оптоволоконний ендосвітлювач, минаючи бар'єрні властивості кришталика, що несе ризик фототоксичного пошкодження сітківки. [105]. Нерідко хірургічні втручання бувають тривалими (120 хвилин і більше). [106, 107]. Таким чином, можна припустити, що застосування деяких варіантів перехресного ПК, наприклад, у вигляді фотобіомодуляції або локальної гіпотермії ока, перед проведенням хірургії сприятиме індукуванню нейропротекторних механізмів і буде створювати умови для захисту клітин сітківки від інтраопераційного ішемічного і фототоксичного пошкодження. [108, 109, 110].

Разом з тим, очевидно, що комплекс біохімічних та біофізичних процесів, що відбуваються у сітківці у пацієнтів з вітреоретинальною патологією, особливо в умовах хірургії, надто складний та різноманітний, щоб очікувати на вирішальний вплив на захист сітківки лише одного ПК. Можна припустити, що у таких пацієнтів доцільно комбінувати різні доступні способи ретинопротекції і в той же час уникати застосування факторів, що знижують цей захист, наприклад, підвищення інтраопераційного внутрішньоочною тиску, глибокої гіпотермії, використання фототоксичних джерел освітлення.

### Заключення

Короткочасне використання різноманітних докритичних прекодируючих стимулів (ішемія, фотобіомодуляція, гіпотермія та інші), здатних мобілізувати внутрішні адаптивні механізми в тканинах, можуть збільшити опір клітин сітківки ішемічному або фототоксичному пошкодженню. Захисні ефекти ПК нині не впроваджено в клінічну офтальмологію. Однак накопичений досвід застосування в експерименті різних варіантів ПК з метою ретинопротекції, а також результати використання ПК в кардіо-і нейрохірургії дозволяють припустити, що дана техніка захисту сітківки перспективна. Корисні ефекти ПК могли б бути використані для додаткового захисту сітківки у пацієнтів перед проведенням вітреоретинальної хірургії, що передбачає проведення додаткових лабораторних та клінічних досліджень. Для цього доцільно звернути увагу на прості у застосуванні способи ПК, такі як фотобіомодуляція або локальна гіпотермія, які безпечно могли б бути застосовані протягом кількох годин або днів перед запланованою хірургією.

### Література

1. **Steiger HJ, Hänggi D.** Ischaemic preconditioning of the brain, mechanisms and applications. *Acta Neurochir (Wien)*. 2007;149(1):1-10.
2. **Deferrari G, Bonanni A, Bruschi M, et al.** Remote ischaemic preconditioning for renal and cardiac protection in adult patients undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: systematic review and meta-analysis of

- randomized controlled trials. *Nephrol Dial Transplant*. 2018;33(5):813-824.
3. **Kitagawa K.** Ischemic tolerance in the brain: Endogenous adaptive machinery against ischemic stress. *J Neurosci Res*. 2012;90:1043-1054.
  4. **Belforte N, Sande PH, de Zavalía N, et al.** Ischemic tolerance protects the rat retina from glaucomatous damage. *PLoS One*. 2011;6(8):e23763.
  5. **Golomb E, Nyska A, Schwalb H.** Occult cardiotoxicity-toxic effects on cardiac ischemic tolerance. *Toxicol Pathol*. 2009;37(5):572-93.
  6. **Gidday JM.** Cerebral preconditioning and ischaemic tolerance. *Nat Rev Neurosci*. 2006;7(6):437-48.
  7. **Yunoki M, Kanda T, Suzuki K, et al.** Ischemic Tolerance of the Brain and Spinal Cord: A Review. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2017;57(11):590-600.
  8. **Gidday JM.** Adaptive Plasticity in the Retina: Protection Against Acute Injury and Neurodegenerative Disease by Conditioning Stimuli. *Cond Med*. 2018;1(2):85-97.
  9. **Hao Y, Xin M, Feng L, et al.** Review Cerebral Ischemic Tolerance and Preconditioning: Methods, Mechanisms, Clinical Applications, and Challenges. *Front Neurol*. 2020;11:812.
  10. **Dahl NA, Balfour WM.** Prolonged anoxic survival due to anoxia pre-exposure: brain ATP, lactate, and pyruvate. *Am J Physiol*. 1964;207:452-456.
  11. **Murry CE, Jennings RB, Reimer KA.** Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation*. 1986;74:1124-1136.
  12. **Davis DP, Patel PM.** Ischemic preconditioning in the brain. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2003;16:447-452.
  13. **Schaller B, Graf R.** Cerebral ischemic preconditioning. An experimental phenomenon or a clinical important entity of stroke prevention? *J Neurol*. 2002;249:1503-1511.
  14. **Kharbanda RK, Nielsen TT, Redington AN.** Translation of remote ischaemic preconditioning into clinical practice. *Lancet*. 2009;374:1557-1565.
  15. **Speechly-Dick ME, Grover GJ, Yellon DM.** Does ischemic preconditioning in the human involve protein kinase C and the ATP-dependent K<sup>+</sup> channel? Studies of contractile function after simulated ischemia in an atrial in vitro model. *Circ Res*. 1995;77:1030-1035.
  16. **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.
  17. **Pell TJ, Baxter GF, Yellon DM, Drew GM.** Renal ischemia preconditions myocardium: role of adenosine receptors and ATP-sensitive potassium channels. *Am J Physiol*. 1998;275(5):1542-1547.
  18. **Gho BC, Schoemaker RG, van den Doel MA, et al.** Myocardial protection by brief ischemia in noncardiac tissue. *Circulation*. 1996;94:2193-2200.
  19. **Addison PD, Neligan PC, Ashrafpour H, et al.** Noninvasive remote ischemic preconditioning for global protection of skeletal muscle against infarction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2003;285(4):1435-1443.
  20. **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.
  21. **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(9587):575-579.
  22. **Hausenloy DJ, Yellon DM.** The therapeutic potential of ischemic conditioning: an update. *Nat Rev Cardiol*. 2011;8:619-629.
  23. **Thielmann M, Kottenberg E, Kleinbongard P, et al.** Cardioprotective and prognostic effects of remote ischaemic preconditioning in patients undergoing coronary artery bypass surgery: a single-centre randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet*. 2013;382(9892):597-604.
  24. **Veighey KV, Nicholas JM, Clayton T, et al.** Early remote ischaemic preconditioning leads to sustained improvement in allograft function after live donor kidney transplantation: long-term outcomes in the REal Protection Against Ischaemia-Reperfusion in transplantation (REPAIR) randomised trial. *Br J Anaesth*. 2019;123(5):584-591.
  25. **Sangeetha RP, Venkatapura RJ, Kamath S, et al.** Effect of remote ischemic preconditioning on cerebral vasospasm, biomarkers of cerebral ischemia, and functional outcomes in aneurysmal subarachnoid hemorrhage (ERVAS): A randomized controlled pilot trial. *Brain Circ*. 2021;7(2):104-110.
  26. **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(11):98-105.
  27. **Weber NC, Zuurbier CJ, Hollmann MW.** Remote ischaemic preconditioning of the lung: from bench to bedside—are we there yet? *J Thorac Dis*. 2018;10(1):98-101.
  28. **Ikeda T, Xia XY, Xia YX, Ikenoue T.** Hyperthermic preconditioning prevents blood-brain barrier disruption produced by hypoxia-ischemia in newborn rat. *Brain Res*. 1999;117:53-58.
  29. **Yunoki M, Nishio S, Ukita N, et al.** Hypothermic preconditioning induces rapid tolerance to focal ischemic injury in the rat. *Exp Neurol*. 2003;181:291-300.
  30. **Sharp FR, Ran R, Lu A, et al.** Hypoxic preconditioning protects against ischemic brain injury. *NeuroRx*. 2004;1(1):26-35.
  31. **Wang L, Traystman RJ, Murphy SJ.** Inhalational anesthetics as preconditioning agents in ischemic brain. *Curr Opin Pharmacol*. 2008;8:104-110.
  32. **Lee HI, Park JH, Park MY, et al.** Pre-conditioning with transcranial low-level light therapy reduces neuroinflammation and protects blood-brain barrier after focal cerebral ischemia in mice. *Restor Neurol Neurosci*. 2016;34(2):201-214.
  33. **Hausenloy DJ.** Cardioprotection techniques: preconditioning, postconditioning and remote conditioning (basic science). *Curr Pharm Des*. 2013;19(25):4544-4563.
  34. **Hausenloy DJ, Yellon DM.** Preconditioning and postconditioning: underlying mechanisms and clinical application. *Atherosclerosis*. 2009;204(2):334-41.
  35. **Lim SY, Davidson SM, Hausenloy DJ, Yellon DM.** Preconditioning and postconditioning: the essential role of the mitochondrial permeability transition pore. *Cardiovasc Res*. 2007;75(3):530-535.
  36. **Liu X, Sha O, Cho EY.** Remote ischemic postconditioning promotes the survival of retinal ganglion cells after optic nerve injury. *J Mol Neurosci*. 2013;51(3):639-646.

37. **Wang R, Wu J, Chen Z, et al.** Postconditioning with inhaled hydrogen promotes survival of retinal ganglion cells in a rat model of retinal ischemia/reperfusion injury. *Brain Res.* 2016;1632:82-90.
38. **Dezfulian C, Garrett M, Gonzalez NR.** Clinical application of preconditioning and postconditioning to achieve neuroprotection. *Transl Stroke Res.* 2013;4(1):19-24.
39. **Ren C, Wu H, Li D, et al.** Remote Ischemic Conditioning Protects Diabetic Retinopathy in Streptozotocin-induced Diabetic Rats via Anti-Inflammation and Antioxidation. *Aging Dis.* 2018;9(6):1122-1133.
40. **Walker DM, Yellon DM.** Ischaemic preconditioning: from mechanisms to exploitation. *Cardiovasc Res.* 1992;92:734-739.
41. **Yellon DM, Alkhulaifi AM, Pugsley WB.** Preconditioning the human myocardium. *Lancet.* 1993;342(8866):276-277.
42. **Tomai F, Crea F, Chiariello L, Giffra PA.** Ischemic preconditioning in humans: models, mediators, and clinical relevance. *Circulation.* 1999;100(5):559-563.
43. **Kloner RA, Shook T, Przyklenk K, et al.** Previous angina alters in-hospital outcome in TIMI 4. A clinical correlate to preconditioning? *Circulation.* 1995;91(1):37-45.
44. **Andreotti F, Pasceri V, Hackett DR, et al.** Preinfarction angina as a predictor of more rapid coronary thrombolysis in patients with acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1996;334:7-12.
45. **Deutsch E, Berger M, Kussmaul WG, et al.** Adaptation to ischemia during percutaneous transluminal coronary angioplasty. Clinical, hemodynamic, and metabolic features. *Circulation.* 1990;82:2044-2051.
46. **Tomai F, Crea F, Gaspardone A, et al.** Ischemic preconditioning during coronary angioplasty is prevented by glibenclamide, a selective ATP-sensitive K<sup>+</sup> channel blocker. *Circulation.* 1994;90:700-705.
47. **Claeys MJ, Vrints CJ, Bosmans JM, et al.** Aminophylline inhibits adaptation to ischemia during angioplasty. Role of adenosine in ischemic preconditioning. *Eur Heart J.* 1996;17:539-544.
48. **Shiki K, Hearse DJ.** Preconditioning of ischemic myocardium: reperfusion-induced arrhythmias. *Am J Physiol.* 1987;253:1470-1476.
49. **Vegh A, Papp JG, Parrat JR.** Prevention by dexamethasone of the marked antiarrhythmic effects of preconditioning induced 20 h after rapid cardiac pacing. *Br J Pharmacol.* 1994;113:1081-1082.
50. **Cohen MV, Liu GS, Downey JM.** Preconditioning causes improved wall motion as well as smaller infarcts after transient coronary occlusion in rabbits. *Circulation.* 1991;84:341-349.
51. **Sun JZ, Tang XL, Knowlton AA, et al.** Late preconditioning against myocardial stunning: an endogenous protective mechanism that confers resistance to postischemic dysfunction 24 hours after brief ischemia in conscious pigs. *J Clin Invest.* 1995;95:388-403.
52. **Cheung MM, Kharbanda RK, Konstantinov IE, et al.** Randomized controlled trial of the effects of remote ischemic preconditioning on children undergoing cardiac surgery: first clinical application in humans. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47(11):2277-2282.
53. **Rahman IA, Mascaro JG, Steeds RP, et al.** Remote ischemic preconditioning in human coronary artery bypass surgery: from promise to disappointment? *Circulation.* 2010;122(11):53-59.
54. **Hong DM, Lee EH, Kim HJ, et al.** Does remote ischaemic preconditioning with postconditioning improve clinical outcomes of patients undergoing cardiac surgery? Remote Ischaemic Preconditioning with Postconditioning Outcome Trial. *Eur Heart J.* 2014;35(3):176-183.
55. **Meybohm P, Kohlhaas M, Stoppe C, et al.** RIPHeart (Remote Ischemic Preconditioning for Heart Surgery) Study: Myocardial Dysfunction, Postoperative Neurocognitive Dysfunction, and 1 Year Follow-Up. *J Am Heart Assoc.* 2018;7(7):e008077.
56. **Coverdale NS, Hamilton A, Petsikas D, et al.** Remote Ischemic Preconditioning in High-risk Cardiovascular Surgery Patients: A Randomized-controlled Trial. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2018;30(1):26-33.
57. **Xie J, Zhang X, Xu J, et al.** Effect of Remote Ischemic Preconditioning on Outcomes in Adult Cardiac Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Studies. *Anesth Analg.* 2018;127(1):30-38.
58. **Harky A, Joshi M, Gupta S, et al.** Acute Kidney Injury Associated with Cardiac Surgery: A Comprehensive Literature Review. *Braz. J. Cardiovasc. Surg.* 2020;35:211-224.
59. **Tomai F, Crea F, Gaspardone A, et al.** Phentolamine prevents adaptation to ischemia during coronary angioplasty. Role of  $\alpha$ -adrenergic receptors in ischemic preconditioning. *Circulation.* 1997;96:2171-2177.
60. **Cleveland JC, Meldrum DR, Cain BS, et al.** Oral sulfonylurea hypoglycemic agents prevent ischemic preconditioning in human myocardium. Two paradoxes revisited. *Circulation.* 1997;96:29-32.
61. **Schubert SA, Kron IL.** Remote Ischemic Preconditioning: A Complex Question with an Even More Complex Answer. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2018;30(1):34-35.
62. **Moncayo J, de Freitas GR, Bogousslavsky J, et al.** Do transient ischemic attacks have a neuroprotective effect? *Neurology.* 2000;54:2089-2094.
63. **Wegener S, Gottschalk B, Jovanovic V, et al.** Transient ischemic attacks before ischemic stroke: preconditioning the human brain? A multicenter magnetic resonance imaging study. *Stroke.* 2004;36:616-621.
64. **Chan MT, Boet R, Ng SC, et al.** Effect of ischemic preconditioning on brain tissue gases and pH during temporary cerebral artery occlusion. *Acta Neurochir Suppl.* 2005;95:93-96.
65. **Ferch R, Pasqualin A, Pinna G, et al.** Temporary arterial occlusion in the repair of ruptured intracranial aneurysms: an analysis of risk factors for stroke. *J Neurosurg.* 2002;97:836-842.
66. **Meng R, Asmaro K, Meng L, et al.** Upper limb ischemic preconditioning prevents recurrent stroke in intracranial arterial stenosis. *Neurology.* 2012;79(18):1853-1861.
67. **Sales AHA, Barz M, Bette S, et al.** Impact of ischemic preconditioning on surgical treatment of brain tumors: a single-center, randomized, double-blind, controlled trial. *BMC Med.* 2017;15(1):137.
68. **Caprioli J, Kitano S, Morgan JE.** Hyperthermia and hypoxia increase tolerance of retinal ganglion cells to anoxia and excitotoxicity. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1996;37:2376-2381.
69. **Roth S, Li B, Rosenbaum PS, et al.** Preconditioning provides complete protection against retinal ischemic injury in rats. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1998;39:775-785.
70. **Sakamoto K, Yonoki Y, Kuwagata M, et al.** Histological protection against ischemia-reperfusion injury by early isch-



- emic preconditioning in rat retina. *Brain Res.* 2004;1015(1-2):154-160.
71. **Li B, Roth S.** Retinal ischemic preconditioning in the rat: requirement for adenosine and repetitive induction. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1999;40:1200-1216.
  72. **Dreixler JC, Shaikh AR, Shenoy SK, et al.** Protein kinase C subtypes and retinal ischemic preconditioning. *Exp Eye Res.* 2008;87:300-311.
  73. **Li Y, Roth S, Laser M, et al.** Retinal preconditioning and the induction of heat-shock protein 27. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003;44(3):1299-1304.
  74. **Roth S, Shaikh AR, Hennelly MM, et al.** Mitogen-activated protein kinases and retinal ischemia. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003;44(12):5383-5395.
  75. **Roth S, Dreixler JC, Shaikh AR, et al.** Mitochondrial potassium ATP channels and retinal ischemic preconditioning. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006;47(5):2114-2124.
  76. **Zhang C, Rosenbaum DM, Shaikh AR, et al.** Ischemic preconditioning attenuates apoptotic cell death in the rat retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2002;43(9):3059-3066.
  77. **Dreixler JC, Hagevik S, Hemmert JW, et al.** Involvement of erythropoietin in retinal ischemic preconditioning. *Anesthesiology.* 2009;110(4):774-780.
  78. **Li B, Yang C, Rosenbaum DM, Roth S.** Signal transduction mechanisms involved in ischemic preconditioning in the rat retina in vivo. *Exp Eye Res.* 2000;70:755-765.
  79. **Fan J, Alsarraf O, Chou CJ, et al.** Ischemic preconditioning, retinal neuroprotection and histone deacetylase activities. *Exp Eye Res.* 2016;146:269-275.
  80. **Nonaka A, Kiryu J, Tsujikawa A, et al.** Inhibitory effect of ischemic preconditioning on leukocyte participation in retinal ischemia-reperfusion injury. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2001;42(10):2380-2385.
  81. **Nishiyama T, Nishikawa S, Tomita H, Tamai M.** Müller cells in the preconditioned retinal ischemic injury rat. *Tohoku J Exp Med.* 2000;191(4):221-232.
  82. **Lin J, Roth S.** Ischemic preconditioning attenuates hypoperfusion after retinal ischemia in rats. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1999;40(12):2925-2931.
  83. **Casson RJ, Wood JP, Melena J, et al.** The effect of ischemic preconditioning on light-induced photoreceptor injury. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003;44(3):1348-1354.
  84. **Brandli A, Johnstone DM, Stone J.** Remote Ischemic Preconditioning Protects Retinal Photoreceptors: Evidence From a Rat Model of Light-Induced Photoreceptor Degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2016;57(13):5302-5313.
  85. **Faktorovich EG, Steinberg RH, Yasumura D, et al.** Photoreceptor degeneration in inherited retinal dystrophy delayed by basic fibroblast growth factor. *Nature.* 1990;347(6288):83-86.
  86. **Faktorovich EG, Steinberg RH, Yasumura D, et al.** Basic fibroblast growth factor and local injury protect photoreceptors from light damage in the rat. *J Neurosci.* 1992;12(9):3554-3567.
  87. **Wen R, Song Y, Cheng T, et al.** Injury-induced upregulation of bFGF and CNTF mRNAs in the rat retina. *J Neurosci.* 1995;15(11):7377-7385.
  88. **Salido EM, Dorfman D, Bordone M, et al.** Global and ocular hypothermic preconditioning protect the rat retina from ischemic damage. *PLoS One.* 2013;8(4):e61656.
  89. **Liu C, Peng M, Laties AM, Wen R.** Preconditioning with bright light evokes a protective response against light damage in the rat retina. *J Neurosci.* 1998;18:1337-1344.
  90. **Albarracin R, Eells J, Valter K.** Photobiomodulation protects the retina from light-induced photoreceptor degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52(6):3582-3592.
  91. **Albarracin R, Valter K.** 670 nm red light preconditioning supports Müller cell function: evidence from the white light-induced damage model in the rat retina. *Photochem Photobiol.* 2012;88(6):1418-1427.
  92. **Ștefan M, Predoi C, Goicea R, Filipescu D.** Volatile Anaesthesia versus Total Intravenous Anaesthesia for Cardiac Surgery-A Narrative Review. *J Clin Med.* 2022;11(20):6031.
  93. **Guerrero-Orriach J.L., Carmona-Luque M.D., Gonzalez-Alvarez L.** Heart Failure after Cardiac Surgery: The Role of Halogenated Agents, Myocardial Conditioning and Oxidative Stress. *Int J Mol Sci.* 2022;23:1360.
  94. **Codaccioni JL, Velly LJ, Moubarik C, et al.** Sevoflurane preconditioning against focal cerebral ischemia. *Anesthesiology.* 2009;110:1271-1278.
  95. **Fukazawa K., Lee H.T.** Volatile Anesthetics and AKI: Risks, Mechanisms, and a Potential Therapeutic Window. *J Am Soc Nephrol.* 2014;25:884-892.
  96. **Iliescu DA, Ciubotaru A, Ghiță MA, et al.** Effect of sevoflurane preconditioning on light-induced retinal damage in diabetic rats. *Rom J Ophthalmol.* 2018;62(1):24-33.
  97. **Zhu Y, Zhang Y, Ojwang BA, et al.** Long-term tolerance to retinal ischemia by repetitive hypoxic preconditioning: role of HIF-1 $\alpha$  and heme oxygenase-1. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2007;48(4):1735-1743.
  98. **Zhu Y, Zhang L, Schmidt JF, Gidday JM.** Glaucoma-induced degeneration of retinal ganglion cells prevented by hypoxic preconditioning: a model of glaucoma tolerance. *Mol Med.* 2012;18(1):697-706.
  99. **Barbe MF, Tytell M, Gower DJ, Welch WJ.** Hyperthermia protects against light damage in the rat retina. *Science.* 1988;241:1817-1820.
  100. **Wang R, Xu J, Xie J, et al.** Hyperbaric oxygen preconditioning promotes survival of retinal ganglion cells in a rat model of optic nerve crush. *J Neurotrauma.* 2010;27:763-770.
  101. **Sharma RK, Netland PA, Kedrov MA, Johnson DA.** Preconditioning protects the retinal pigment epithelium cells from oxidative stress-induced cell death. *Acta Ophthalmol.* 2009;87(1):82-88.
  102. **Chrenek MA, Sellers JT, Lawson EC, et al.** Exercise and Cyclic Light Preconditioning Protect Against Light-Induced Retinal Degeneration and Evoke Similar Gene Expression Patterns. *Adv Exp Med Biol.* 2016;854:443-448.
  103. **Koch S.** Preconditioning the human brain: practical considerations for proving cerebral protection. *Transl Stroke Res.* 2010;1(3):161-169.
  104. **Rossi T, Querzoli G, Angelini G, et al.** Ocular perfusion pressure during pars plana vitrectomy: a pilot study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014;55(12):8497-8505.
  105. **Postel EA, Pulido JS, Byrnes GA, et al.** Long-term follow-up of iatrogenic phototoxicity. *Arch Ophthalmol.* 1998;116(6):753-757.
  106. **Cheng L, Azen SP, El-Bradey MH, et al.** Duration of vitrectomy and postoperative cataract in the vitrectomy for macular hole study. *Am J Ophthalmol.* 2001;132(6):881-887.
  107. **Anatychuk L, Pasychnikova N, Naumenko V, et al.** Prospects of Temperature Management in Vitreoretinal Surgery. *Ther Hypothermia Temp Manag.* 2021;11(2):117-121.

108. Zadorozhnyy O, Korol A, Nasinnyk I, et al. Photobiomodulation therapy in ophthalmology. J Ophthalmol (Ukraine). 2022;5:47-53.
109. Anatyshuk LI, Pasechnikova NV, Naumenko VO, et al. Thermoelectric device for contact cooling of the human eye. Physics and Chemistry of Solid State. 2020;21(1),140-145.
110. Anatyshuk LI, Pasechnikova NV, Naumenko VO, et al. Thermoelectric device for non-contact cooling of the human eyes. J Thermoelectricity. 2020;4:56-68.
111. Ozbay D, Ozden S, Müftüoğlu S, et al. Protective effect of ischemic preconditioning on retinal ischemia-reperfusion injury in rats. Can J Ophthalmol. 2004;39(7):727-732.
112. Toprak AB, Ozbilgin K, Toprak V, et al. A histological analysis of the protective effect of ischemic preconditioning in the rat retina. Curr Eye Res. 2002;24(3):234-239.

**Відомості про авторів та розкриття інформації**

**Автор листування:** Задорожний Олег Сергійович  
- zadoroleg2@gmail.com

**Внесок авторів.** Автори підтверджують наступний внесок у роботу: концепція та дизайн дослідження – Пасечнікова Н.В.; збір літературних даних та аналіз – Задорожний О.С., Король А.Р.; підготовка рукопису – Задорожний О.С. Усі автори вивчили та схвалили фінальну версію рукопису.

**Конфлікт інтересів.** Автори засвідчують про відсутність конфліктів інтересів, які б могли вплинути на їх думку стосовно предмету чи матеріалів, описаних та обговорених в даному рукопису.

**Джерела підтримки:** відсутні.

**Абревіатури.** ПК – прекондиціювання; ІПК – ішемічне прекондиціювання; ТІА – транзиторна ішемічна атака.

Надійшла 06.02.2023