

<https://doi.org/10.30702/ujcvs/20.4009/040049-054/089>

УДК 577.2:616-005.4]-089

Хецуріані М.², аспірант, відділ загальної та молекулярної патофізіології

Іоффе Н. О.¹, канд. мед. наук, завідувач відділення анестезіології

Руденко М. Л.¹, канд. мед. наук, завідувач відділення екстреної та невідкладної кардіохірургії

Древицька Т. І.², канд. біол. наук, ст. наук. співробітник відділу загальної та молекулярної патофізіології

Досенко В. Є.², д-р мед. наук, професор, завідувач відділу загальної та молекулярної патофізіології

¹ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М. М. Амосова НАМН України», м. Київ, Україна

²ДУ «Інститут фізіології ім. О. О. Богомольця НАН України», м. Київ, Україна

Вплив віддаленого ішемічного прекондиціонування на експресію довгої некодуєчої РНК H19 та фактору, що індукується гіпоксією HIF-1 α , при ізольованому коронарному шунтуванні у пацієнтів з ішемічною хворобою серця

Резюме

Мета. Основною метою нашого дослідження було встановити рівні експресії довгої некодуєчої РНК H19 та фактору, що індукується гіпоксією HIF-1 α , у міокарді та лейкоцитарній фракції як можливий механізм адаптації до віддаленого ішемічного прекондиціонування (ВІПК) у пацієнтів з ішемічною хворобою серця при операціях ізольованого коронарного шунтування на працюючому серці.

Методи дослідження. Для оцінювання гемодинамічних показників аналізували дані, отримані від 31 пацієнта (14 – у досліджуваній групі, 17 – у контрольній групі). Процедуру ВІПК проводили пацієнтам перед оперативним втручанням шляхом накладання на праве передпліччя манжетки для вимірювання артеріального тиску. Тиск у манжетці підвищували до 200 мм рт. ст. та залишали на 5 хв. Наступним був етап реперфузії протягом 5 хв. Періоди ішемії та реперфузії продовжували по 5 хв, повторювали тричі. Рівень експресії довгої некодуєчої РНК H19 та фактору, що індукується гіпоксією HIF-1 α , визначали в міокарді та фракції лейкоцитів методом полімеразної ланцюгової реакції в реальному часі.

Результати дослідження. На етапі формування дистальних анастомозів у пацієнтів із ВІПК серцевий індекс (СІ) був вищим на 24 %, а показник ударного індексу (УІ) – на 18 %. Показник індексу загального периферичного судинного опору (ІЗПСО) був достовірно нижчим у пацієнтів досліджуваної групи ($p < 0,05$). На етапі закінчення операції показники СІ та УІ були достовірно вищими у досліджуваній групі, а показник ІЗПСО був достовірно нижчим ($p < 0,05$). У пацієнтів із ВІПК у 3 рази зростає експресія H19 у фракції лейкоцитів, а в тканинах міокарда рівень експресії H19 знижується у 6,7 рази ($p < 0,05$). Експресія HIF-1 α у міокарді після ішемічного прекондиціонування достовірно знижується у 7,5 рази ($p < 0,05$), однак у фракції лейкоцитів спостерігається недостовірне зниження експресії HIF-1 α на 20 % ($p > 0,05$).

Висновки. З огляду на показники гемодинаміки, можна зробити висновок, що пацієнти із ВІПК були більш гемодинамічно стабільними. Суттєві зміни експресії довгої некодуєчої РНК H19 та фактору, що індукується гіпоксією HIF-1 α , демонструють важливість цих молекул в адаптації до ішемічного прекондиціонування.

Ключові слова: довгі некодуєчі РНК, ішемічне прекондиціонування, H19, HIF-1 α , ішемічна хвороба серця, коронарне шунтування.

Вступ

Віддалене ішемічне прекондиціонування (ВІПК) – явище, завдяки якому короткі періоди ішемії, що супроводжуються реперфузією тканин, забезпечують подальший захист міокарда від пошкодження, спричиненого ішемією. За більше ніж 30 років досліджень

запропоновано чимало молекулярних механізмів, що лежать в основі ВІПК. Зокрема ідентифіковано ряд молекулярних медіаторів гіпоксії, яка є центральним компонентом ішемії. Домінуючу роль у координації транскрипційної регуляції при гіпоксичних станах відіграють фактори, що індукуються гіпоксією (гипоксія

inducible factors (HIF)). Транскрипційний фактор HIF-1 є однією із центральних молекул, чутливої до кисню, яка чинить протективну дію у відповідь на гіпоксію [1, 5].

HIF-1 складається з HIF-1 α і HIF-1 β субодиниці. У той час як субодиниця HIF-1 β експресується конститутивно, рівень експресії HIF-1 α збільшується за умови гіпоксії. Кардіопротективний ефект HIF-1 α головним чином здійснюється у пізній фазі ВІПК [2]. Водночас є роботи, в яких показана протективна дія HIF-1 α і на ранньому етапі ВІПК [2, 8, 9].

Протягом останнього десятиліття проведено чимало досліджень із вивчення довгих некодуючих РНК (lncRNA), як важливих регуляторних молекул. Зокрема ідентифіковано десятки кардіоспецифічних lncRNAs, однією з яких є H19. Ця довга некодуюча РНК задіяна в регуляції багатьох фізіологічних і патологічних процесів у серцево-судинній системі, тому віднести її до якогось конкретного захворювання чи процесу неможливо. lncRNA H19 нас зацікавила передусім через наявність у її промоторі послідовностей hypoxia-response elements (HRE), що було показано в роботі Weining Wu et al. [3]. Наприклад, показано, що HIF-1 α , зв'язуючись з елементами HRE промотору H19, стимулює експресію останньої.

Мета роботи – встановити рівень експресії довгої некодуючої РНК H19 та фактору, що індукується гіпоксією HIF-1 α , у міокарді та лейкоцитарній фракції як можливий механізм адаптації до віддаленого ішемічного прекодиціонування у пацієнтів із ішемічною хворобою серця (ІХС) при операціях ізольованого коронарного шунтування на працюючому серці.

Матеріали та методи досліджень

У дослідження було включено пацієнтів, прооперованих у Національному інституті серцево-судинної хірургії імені М. М. Амосова з приводу ІХС. Усім пацієнтам виконано операцію ізольованого коронарного шунтування на працюючому серці.

Для оцінювання гемодинамічних показників при ішемічному прекодиціонуванні були отримані дані від 31 пацієнта. До групи дослідження увійшло 14 пацієнтів, яким до початку проведення операції виконано ВІПК. До контрольної групи – 17 пацієнтів, яким проведено операцію без попереднього ВІПК.

У дослідження з визначення експресії H19 та HIF-1 α було включено 14 пацієнтів. З них 6 пацієнтам проводили удавану пробу (накладання манжетки без прекодиціонування), а 8 пацієнтам – ВІПК до початку оперативного втручання.

Середній вік пацієнтів 1-ї групи становив $61,3 \pm 4,7$ року, 2-ї – $59,2 \pm 6,5$ року. За класифікацією NYHA пацієнти належали до II–III функціонального класу. Оцінка періопераційного ризику за шкалою EUROSCORE 2: $1,92 \pm 0,31$ % і $1,83 \pm 0,56$ % відповідно у пацієнтів 1-ї та

2-ї груп. Перед проведенням оперативного втручання між пацієнтами обох груп не було помічено суттєвих відмінностей за клінічними та лабораторними показниками. Середня фракція викиду лівого шлуночка становила $57,3 \pm 6,4$ % та $60,1 \pm 5,3$ %. Середня кількість дистальних анастомозів – $3,1 \pm 0,8$ та $3,0 \pm 0,6$.

Ішемічне прекодиціонування. Для проведення ВІПК пацієнтам досліджуваної групи на праве передпліччя накладали манжетку для вимірювання артеріального тиску. Тиск у манжетці підвищували до 200 мм рт. ст. та залишали на 5 хв. Наступним був етап реперфузії протягом 5 хв. Періоди ішемії та реперфузії продовжували по 5 хв, повторювали тричі. Пацієнтам контрольної групи манжетку на праве передпліччя накладали також, але прекодиціонування не проводили.

Операція ізольованого коронарного шунтування. Операцію ізольованого коронарного шунтування на працюючому серці виконували в кілька етапів.

Перший етап – підготовка пацієнта до операції: налагодження моніторингу, катетеризація периферичної вени та артерії для вимірювання інвазивного артеріального тиску.

Другий етап – індукція та інтубація. Пацієнтам внутрішньовенно вводили пропофол у дозі 2–4 мг/кг та фентаніл у дозі 10–15 мкг/кг/год. Релаксацію для інтубації трахеї забезпечували рокуронію бромідом (Есмерон) у дозі 0,6–1 мг/кг. Штучну вентиляцію легень проводили у режимі нормовентиляції із концентрацією кисню (FiO₂) 30–60 %. Параметри вентиляції контролювали шляхом визначення газового складу артеріальної та венозної крові.

Третій етап – формування дистальних анастомозів.

Четвертий етап – закінчення операції.

Збирання матеріалів для генетичних досліджень. У всіх 14 пацієнтів брали венозну кров до ішемічного прекодиціонування (контрольні показники). Далі у 6 пацієнтів взяли венозної крові здійснювали через 20 хв після удаваної проби (УП), а у 8 пацієнтів – через 20 хв після ВІПК. Крім того, протягом оперативного втручання брали тканини міокарда. Для розділення на фракції кров центрифугували впродовж 15 хв при 1000 обертів. Експресію H19 та HIF-1 α визначали у фракції лейкоцитів та міокарді.

Виділення РНК з лейкоцитів і тканин міокарда.

Для виділення тотальної РНК з клітин зразків було використано гуанідин ізотіоціанат-фенол-хлороформну екстракцію з реагентом Trizol (Invitrogen). Виділені зразки РНК розводили у 50 мкл дистильованої води, після чого вимірювали концентрацію РНК спектрофотометричним методом (Nano-Drop ND1000).

Зворотна транскрипція. Реакцію зворотної транскрипції проводили у 2 етапи. На початку готували суміш із 1 мкл Random Hexamer primer, 6 мкл тоталь-

Таблиця 1

Показники гемодинаміки на етапі індукції

Показник	Група 1, n = 14, M ± SD	Група 2, n = 17, M ± SD
ЧСС, за 1 хв	87,69 ± 2,17	91,69 ± 3,42
САТ, мм рт. ст.	120,14 ± 3,17	118,14 ± 8,17
ДАТ, мм рт. ст.	68,3 ± 5,34	62,3 ± 5,34
ЦВТ, мм вод. ст.	52,3 ± 7,4	48,1 ± 6,2
СІ, л/хв/м ²	3,21 ± 0,52	3,18 ± 0,37
УІ, мл/м ²	48,15 ± 2,15	46,23 ± 3,21
ІЗПСО, дин × с × см ⁻⁵ × м ²	2163,4 ± 121,4*	2385,4 ± 163,5*

Примітка. * – вірогідність відмінностей показників між групами p < 0,05.

ної РНК та 5 мкл очищеної від нуклеаз деіонізованої Н₂О. Отримані зразки інкубували за температури 70 °С упродовж 5 хв на ампліфікаторі Gene Amp® PCR System 2700, Applied Biosystems, США. На другому етапі до суміші додавали 2 мкл dNTP (×10), 4 мкл Buffer RT, 0,5 мкл Ribo Lock RNase inhibitor та 0,9 мкл Revert Aid RT. Отримані зразки інкубували при 42 °С протягом 60 хв, після чого інкубували при 70 °С упродовж 10 хв.

Полімеразна ланцюгова реакція у реальному часі. Полімеразну ланцюгову реакцію у реальному часі проводили на термоциклері 7500 Fast Real Time PCR від Applied Biosystems (США). Для здійснення полімеразної ланцюгової реакції у 96-лунковий планшет вносили по 10 мкл суміші із 5 мкл TaqMan Universal PCR Master Mix, 2 мкл кДНК, 0,15 мкл зондів для H19 та мРНК HIF-1α, 0,2 мкл Rox (1 : 9) та 2,65 мкл Н₂О. Денатурацію кДНК здійснювали за температури 95 °С протягом 15 с. Приєднання зонда та елонгацію проводили за температури 60 °С протягом 1 хв. Програма полімеразної ланцюгової реакції у реальному часі складалася із 50 циклів.

Результати дослідження та їх обговорення

Зміна гемодинамічних показників. Реєстрацію показників гемодинаміки проводили протягом усіх етапів операції. На етапі індукції гемодинамічні показники суттєво не відрізнялися в обох групах (таблиця 1). Єдина відмінність полягала у показнику ІЗПСО, який у досліджуваній групі становив 2163,4 ± 121,4, а у контрольній – 2385,4 ± 163,5 (p < 0,05).

Суттєві зміни гемодинамічних параметрів були відзначені на етапі формування дистальних анастомозів (таблиця 2).

Як видно з таблиці 2, у пацієнтів досліджуваної групи серцевий індекс (СІ) був вищим на 24 % порівняно із пацієнтами контрольної групи. Показники сис-

Таблиця 2

Показники гемодинаміки на етапі формування дистальних анастомозів

Показник	Група 1, n = 14, M ± SD	Група 2, n = 17, M ± SD
ЧСС, за 1 хв	82,31 ± 3,17	84,25 ± 5,45
САТ, мм рт. ст.	98,54 ± 4,35*	91,65 ± 5,7*
ДАТ, мм рт. ст.	58,15 ± 5,4*	52,15 ± 3,3*
ЦВТ, мм вод. ст.	62,1 ± 5,4	59,3 ± 9,8
СІ, л/хв/м ²	3,12 ± 0,85*	2,42 ± 1,12*
УІ, мл/м ²	43,34 ± 2,26*	35,50 ± 5,45*
ІЗПСО, дин × с × см ⁻⁵ × м ²	2367,3 ± 213,5*	2638,5 ± 494,2*

Примітка. * – вірогідність відмінностей показників між групами p < 0,05.

толічного (САТ) та діастолічного (ДАТ) артеріального тиску були достовірно вищими у пацієнтів групи 1. Показник ударного індексу (УІ) у пацієнтів досліджуваної групи був вищим на 18 %, а показник загального периферичного судинного опору (ІЗПСО) був достовірно нижчим у групі 1. З огляду на показники гемодинаміки можна зробити висновок, що пацієнти групи 1 були більш гемодинамічно стабільними протягом цього етапу операції.

На етапі закінчення операції достовірної різниці показників частоти серцевих скорочень (ЧСС), САТ, ДАТ, центрального венозного тиску (ЦВТ) не було відзначено у пацієнтів обох груп, але показники СІ та УІ були достовірно вищими у групі 1, а показник ІЗПСО у групі 1 був достовірно нижчим (таблиця 3).

Експресія H19 та мРНК HIF-1α в лейкоцитах. Рівень експресії довгої некодуєчої РНК H19 в лейкоцитах у пацієнтів обох груп до проведення ВІПК (контрольні показники, n = 14) та у пацієнтів, яким робили УП (n = 6) був майже однаковим (рисунок 1). Проте у

Таблиця 3

Показники гемодинаміки на етапі закінчення операції

Показник	Група 1, n=14, M ± SD	Група 2, n = 17, M ± SD
ЧСС, за 1 хв	76,42 ± 4,63	81,36 ± 5,32
САТ, мм рт. ст.	125,42 ± 5,10	121,14 ± 3,70
ДАТ, мм рт. ст.	62,3 ± 5,16	59,3 ± 5,16
ЦВТ, мм вод. ст.	63,1 ± 4,8	59,2 ± 3,5
СІ, л/хв/м ²	3,42 ± 0,86*	3,05 ± 0,95*
УІ, мл/м ²	46,24 ± 3,26*	40,13 ± 4,15*
ІЗПСО, дин × с × см ⁻⁵ × м ²	2247,3 ± 189,5*	2472,3 ± 165,5*

Примітка. * – вірогідність відмінностей показників між групами p < 0,05.

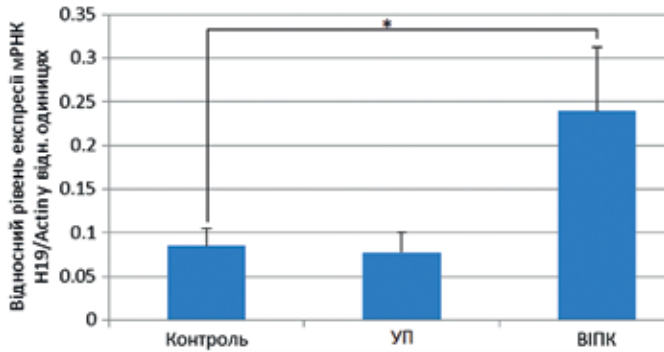


Рисунок 1. Експресія довгої некодуючої РНК H19 в лейкоцитах до та після ішемічного прекодиціонування

Примітка. * – вірогідність відмінностей показників між групами $p < 0,05$.

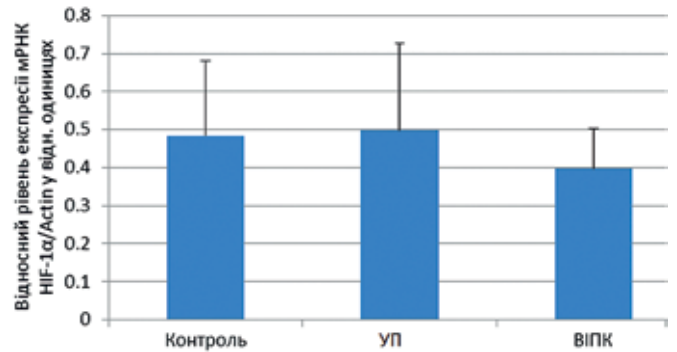


Рисунок 2. Експресія фактору, що індукується гіпоксією HIF-1α в лейкоцитах, до та після ішемічного прекодиціонування ($p > 0,05$)

ацієнтів досліджуваної групи ($n = 8$), яким проводили ВІПК перед операцією, рівень експресії H19 зростає майже в 3 рази, з 0,085 до 0,24 ($p = 0,01$).

Деякі роботи демонструють, що експресія H19 зростає при збільшенні експресії HIF-1α через наявність у H19 послідовностей HRE, тому ми очікували, що і рівень HIF-1α в лейкоцитах збільшуватиметься після ВІПК. Однак експресія HIF-1α, навпаки, дещо зменшилася, хоча результати статистичної обробки даних показали, що це недостовірне зниження ($p > 0,05$). Як видно на рисунку 2, рівень експресії HIF-1α у пацієнтів до ВІПК ($n = 14$) та у пацієнтів, яким проводили УП ($n = 6$) майже однаковий. У пацієнтів досліджуваної групи ($n = 8$) рівень експресії HIF-1α після процедури ВІПК недостовірно знижується на 20 %.

Експресія H19 та мРНК HIF-1α в міокарді. У більшості опублікованих робіт йдеться про протективний ефект ВІПК у пізню фазу, яка настає через 12 годин після процедури, і може тривати до 72 годин [1, 2, 4]. Збільшення експресії HIF-1α також пов'язують саме з пізньою фазою ішемічного прекодиціонування. Проте є кілька досліджень, які засвідчують, що експресія HIF-1α може збільшуватися одразу після ішемічного прекодиціонування [1, 5–7]. Зокрема, у роботі Eckle et al. було показано, що рівень HIF-1α у тканинах серця мишей суттєво зростає впродовж 30 хв після ішемічного прекодиціонування [8].

Ми вирішили визначити рівень експресії HIF-1α та H19 у міокарді пацієнтів, яким робили УП ($n = 6$) та ВІПК ($n = 8$). З огляду на дані літератури, ми очікували, що рівень експресії HIF-1α при ранньому прекодиціонуванні або збільшиться, або залишиться незмінним. Однак експресія HIF-1α після ВІПК достовірно знижується у 7,5 рази (рисунок 3).

За нашими прогнозами, суттєве зниження експресії HIF-1α мало б призвести і до співмірного зниження

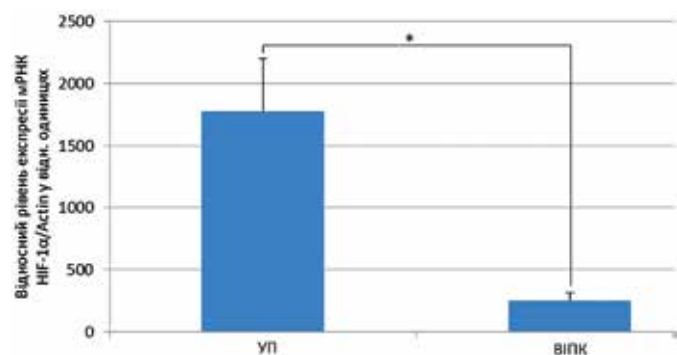


Рисунок 3. Експресія фактору, що індукується гіпоксією HIF-1α у міокарді, до та після ішемічного прекодиціонування

Примітка. * – вірогідність відмінностей показників між групами $p < 0,05$.

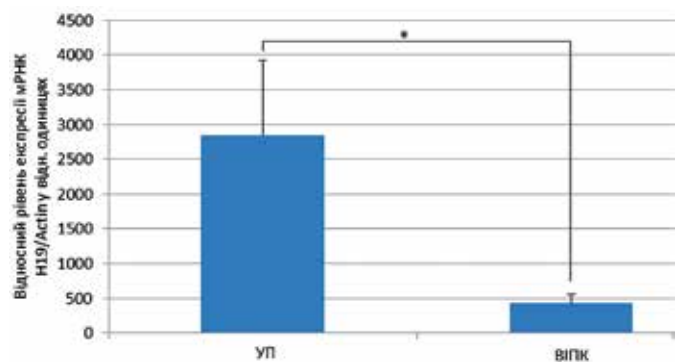


Рисунок 4. Експресія довгої некодуючої РНК H19 у міокарді до та після ішемічного прекодиціонування

Примітка. * – вірогідність відмінностей показників між групами $p < 0,05$.

експресії H19 у пацієнтів із досліджуваної групи. Як видно на рисунку 4, рівень експресії H19 достовірно знижується у 6,7 рази ($p = 0,04$) у пацієнтів після ВІПК.

Висновки

На основі проведеного дослідження ми дійшли таких висновків:

1. При проведенні ВІПК під час операцій ізольованого коронарного шунтування на працюючому серці ми відзначили позитивний гемодинамічний ефект у пацієнтів досліджуваної групи.
2. Уперше було продемонстровано, що рівень експресії довгої некодуючої РНК H19 та фактору, що індукується гіпоксією HIF-1 α у міокарді, суттєво знижується у ранній фазі ВІПК. Цілком імовірно, що одночасне зниження експресії H19 та HIF-1 α пов'язане із регуляторною дією HIF-1 α , яке здійснюється за рахунок зв'язування із HRE-елементами промоторної ділянки H19.
3. Експресія H19 в лейкоцитах у пацієнтів із ВІПК достовірно підвищується у 3 рази, при цьому експресія HIF-1 α недостовірно знижується на 20 %. Суттєва зміна експресії H19 у лейкоцитах може свідчити про те, що саме довгі некодуючі РНК є найбільш чутливими (а отже, інформативними) молекулами, що реагують на різного роду стимули, зокрема на ішемічне прекодиціонування. Зміна експресії H19 незалежно від HIF-1 α вказує на те, що послідовності HRE у промоторній ділянці H19 – не єдиний механізм регуляції експресії цієї довгої некодуючої РНК.

Список використаних джерел

References

1. Ong SG, Hausenloy DJ. Hypoxia-inducible factor as a therapeutic target for cardioprotection. *Pharmacol Ther.* 2012;136(1):69-81. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2012.07.005>

2. Cai Z, Manalo DJ, Wei G, Rodriguez ER, Fox-Talbot K, Lu H, et al. Hearts from rodents exposed to intermittent hypoxia or erythropoietin are protected against ischemia-reperfusion injury. *Circulation.* 2003;108(1):79-85. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000078635.89229.8A>
3. Wu W, Hu Q, Nie E, Yu T, Wu Y, Zhi T, et al. Hypoxia induces H19 expression through direct and indirect Hif-1 α activity, promoting oncogenic effects in glioblastoma. *Sci Rep.* 2017;7:45029. <https://doi.org/10.1038/srep45029>.
4. Kuzuya T, Hoshida S, Yamashita N, Fuji H, Oe H, Hori M, et al. Delayed effects of sublethal ischemia on the acquisition of tolerance to ischemia. *Circ Res.* 1993;72(6):1293-9. <https://doi.org/10.1161/01.res.72.6.1293>
5. Prabhakar NR, Semenza GL. Adaptive and maladaptive cardiorespiratory responses to continuous and intermittent hypoxia mediated by hypoxia-inducible factors 1 and 2. *Physiol Rev.* 2012;92(3):967-1003. <https://doi.org/10.1152/physrev.00030.2011>
6. Heusch G. HIF-1 α and paradoxical phenomena in cardioprotection. *Cardiovasc Res.* 2012;96(2):214-5. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvs145>
7. Loor G, Schumacker PT. Role of hypoxia-inducible factor in cell survival during myocardial ischemia-reperfusion. *Cell Death Differ.* 2008;15(4):686-90. <https://doi.org/10.1038/cdd.2008.13>
8. Eckle T, Kohler D, Lehmann R, El Kasmi K, Eltzschig HK. Hypoxia-inducible factor-1 is central to cardioprotection: a new paradigm for ischemic preconditioning. *Circulation.* 2008;118(2):166-75. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.758516>
9. Sarkar K, Cai Z, Gupta R, Parajuli N, Fox-Talbot K, Darshan MS, et al. Hypoxia-inducible factor 1 transcriptional activity in endothelial cells is required for acute phase cardioprotection induced by ischemic preconditioning. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2012;109(26):10504-9. <https://doi.org/10.1073/pnas.1208314109>

Remote Ischemic Preconditioning Contributes to the Expression of Long Non-Coding RNA H19 and Hypoxia-Inducible Factor-1 α during Isolated Coronary Artery Bypass Graft Surgery in Patients with Ischemic Heart Disease

Khetsuriani M.², Ioffe N.¹, Rudenko M.¹, Drevytska T.², Dosenko V.²

¹National Amosov Institute of Cardiovascular Surgery of the NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine

²Bogomolets Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Abstract

The aim. The aim of our study was to establish the expression levels of long non-coding RNA H19 and hypoxia-inducible factor-1 α (HIF-1 α) in the myocardium and leukocyte fraction as a possible mechanism of adaptation to remote ischemic preconditioning (RIPC) in patients with ischemic heart disease during off-pump isolated coronary artery bypass grafting.

Methods. To assess hemodynamic parameters, data from 31 patients (14 in the RIPC group, 17 in control group) were analyzed. The RIPC procedure was performed in patients before surgery by applying a blood pressure cuff to the right forearm. The cuff was inflated to a pressure of 200 mmHg and left for 5 minutes. This was followed by a reperfusion step which lasted 5 minutes. Periods of ischemia and reperfusion lasting 5 minutes were repeated three times. The expression level of long non-coding RNA H19 and HIF-1 α was determined in the myocardium and leukocyte fraction by real-time polymerase chain reaction.

Results. At the stage of formation of distal anastomoses in patients with RIPC cardiac index (CI) was 24% higher, and stroke volume index (SVI) was 18% higher. Systemic vascular resistance index (SVRI) was significantly lower in patients of the RIPC group ($p < 0.05$). At the end of the operation the CI and SVI levels were significantly higher in the RIPC group, and the rate of SVRI in the RIPC group was significantly lower. In patients with RIPC the expression of H19 in the leukocyte fraction increased by a factor of 3 and in myocardial tissues the level of H19 expression decreased by a factor of 6.7 ($p < 0.05$). The expression of HIF-1 α in the myocardium after ischemic preconditioning significantly decreased by a factor of 7.5 ($p < 0.05$), but in the leukocyte fraction there was an insignificant decrease in HIF-1 α expression by 20% ($p > 0.05$).

Conclusions. Based on hemodynamic parameters, it can be concluded that patients with RIPC were more hemodynamically stable. Significant changes in the expression of long non-coding RNA H19 and hypoxia-inducible factor-1 α demonstrate the importance of these molecules in adaptation to ischemic preconditioning. However, the mechanisms of RIPC involving H19 and HIF-1 α need further study.

Keywords: *long non-coding RNA, ischemic preconditioning, H19, HIF-1 α , ischemic heart disease, coronary artery bypass grafting.*

Стаття надійшла в редакцію 03.07.2020 р.