



<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2018-8-3-216-224>

Новые аспекты в механизмах ишемического и реперфузионного повреждения миокарда

Ягудин Тимур
Альбертович —
аспирант второго года
обучения кафедры госпи-
тальной хирургии,
тел.: +7 (927) 334-49-50,
e-mail: Timk7@list.ru

Шабанова Азалия
Талгатовна —
аспирант второго года
обучения кафедры поли-
клинической и неотложной
педиатрии с курсами ИДПО

Хонг-Ю Лиу —
MD, Ph.D, отделение сер-
дечно-сосудистой хирургии
больницы № 1,
e-mail: hylui1963@163.com

Т.А. Ягудин¹, А.Т.Шабанова¹, Хонг-Ю Лиу²

¹ Башкирский государственный медицинский университет, Россия, 450008, Уфа, ул. Ленина, 3

² Харбинский медицинский университет, Китай, 150081, Хэйлунцзян, Харбин, ул. Южень, 23

Контакты: Ягудин Тимур Альбертович, тел.: +7 (927) 334-49-50, e-mail: Timk7@list.ru

Резюме

Введение. В статье представлен современный анализ литературы относительно патофизиологии ишемического и реперфузионного повреждения (ИРП) миокарда, который сосредоточен на возможной роли кальпаиновой системы и окислительного стресса. Были предложены несколько вариантов развития процессов, включая цитозольный и митохондриальную Ca^{2+} -перегрузку, выпуск реактивного кислородного стресса, острую воспалительную реакцию и ухудшение метаболизма. Совместное воздействие всего перечисленного производит необратимое ишемическое и реперфузированное повреждение кардиомиоцитов.

Материалы и методы. Была экспериментально исследована роль кальпаиновой системы в создании миокардиального ИРП. Обнаружено, что субстраты активного кальпаина играют весомую роль в процессах клеточного цикла, апоптоза и дифференцирования, они отрицательно сказываются на функциях кардиомиоцитов. Кальпаиновая система — часть интегрированной протеолитической системы, которая является критической в отношениях между структурой и функцией кардиального саркомера. Бесконтрольная активация кальпаина вовлекает в патофизиологию множество сердечно-сосудистых нарушений. Ингибитор кальпаина, как показывали исследования, уменьшает риск «оглушения» миокарда и размер зоны инфаркта после ишемии реперфузии. Как известно, следствием ИРП является острый инфаркт миокарда (ОИМ), который занимает ведущую роль в сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ), а также является одной из основных причин смертности населения. Понимание точных патофизиологических механизмов остается актуальной проблемой для клинических врачей. На сегодняшний день механизмы ИРП не полностью известны, что создает определенные трудности в дальнейшей тактике лечения и профилактике. Кроме того, миокардиальное ИРП является важным вопросом и для патологоанатомической службы, так как внезапная коронарная смерть может произойти несмотря на своевременную реперфузионную терапию после ОИМ.

Заключение. Развитие стратегий по созданию условий, ограничивающих степень повреждения миокардиальных тканей, заметно увеличивает способность сердца выдерживать ишемическое повреждение.

Ключевые слова: ишемия миокарда, реперфузия миокарда, кальпаиновая система, окислительный стресс, инфаркт миокарда

Для цитирования: Ягудин Т.А., Шабанова А.Т., Хонг-Ю Лиу. Новые аспекты в механизмах ишемического и реперфузионного повреждения миокарда. Креативная хирургия и онкология. 2018;8(3):216–224. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2018-8-3-216-224>

Novel Aspects of Cardiac Ischemia and Reperfusion Injury Mechanisms

Timur A. Yagudin¹, Azaliya T. Shabanova¹, Hong-Yu Liu²

¹ Bashkir State Medical University, 3 Lenin str., Ufa, 450008, Russian Federation

² Harbin Medical University, 23 Youzheng str., Haerbin Shi, Heilongjiang Sheng, 150081, China

Contacts: Yagudin Timur Albertovich, tel.: +7 (927) 334-49-50, e-mail: Timk7@list.ru

Yagudin Timur Albertovich —
Post-graduate student of
the Department of Hospital
Surgery,
tel.: +7 (927) 334-49-50,
e-mail: Timk7@list.ru

Shabanova Azaliya
Talgatovna —
Post-graduate student of
the Pediatric Outpatient and
Emergency Department with
the Course of Additional
Professional Education

Hong-Yu Liu —
MD, Ph.D, Department of
Cardiovascular Surgery of the
First Affiliated Hospital,
e-mail: hylu1963@163.com

Summary

Introduction. The present article, in which a contemporary analysis of the literature on the pathophysiology of ischemic and reperfusion injury (IRI) of the myocardium is presented, focuses on the possible role played by of the calpain system and oxidative stress. Several process development options were proposed, including cytosolic and mitochondrial Ca^{2+} overload, reactive oxygen stress release, acute inflammatory response and metabolic degradation. The combined effect of all of the above factors produces irreversible ischemic and reperfused damage of cardiomyocytes.

Materials and methods. The role of the calpain system in the creation of myocardial IRI was experimentally investigated. It was found that active calpain substrates play a significant role in the processes of cell cycle, apoptosis and differentiation, adversely affecting cardiomyocyte functionality. The calpain system is part of an integrated proteolytic system that is critical to the relationship between the structure and function of the cardiac sarcomere. Uncontrolled activation of calpain is indicated in the pathophysiology of many cardiovascular disorders. As shown by research, inhibitor calpain reduces the size of the zone of infarction following ischemia reperfusion and thus lessens the risk of “stunning” the myocardium. As is known, a consequence of IRI is acute myocardial infarction (AMI), which is a central factor in cardiovascular disease (CVD) and is one of the primary causes of mortality. Understanding the exact pathophysiological mechanisms remains an urgent problem for clinical physicians. To date, the mechanisms of IRI are not fully known, which creates certain difficulties in further treatment and prevention tactics. In addition, myocardial IRI is also an important issue for pathoanatomical service, since sudden coronary death can occur despite timely reperfusion therapy following AMI.

Conclusion. The development of strategies for creating conditions that limit the degree of damage to myocardial tissues significantly increases the ability of the heart to withstand ischemic damage.

Keywords: myocardial ischemia, myocardial reperfusion, calpain system, oxidative stress, myocardial infarction

For citation: Yagudin T.A., Shabanova A.T., Hong-Yu Liu. Novel Aspects of Cardiac Ischemia and Reperfusion Injury Mechanisms. *Creative Surgery and Oncology*. 2018;8(3):216–224. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2018-8-3-216-224>

Введение

Острый инфаркт миокарда (ОИМ) занимает ведущую роль в сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ), а также является одной из основных причин смертности населения [1]. Реперфузионная терапия — важный этап при ОИМ. Однако она может привести к парадоксальной дисфункции кардиомиоцитов, известной как ишемическое реперфузионное повреждение (ИРП) [2]. Ишемическое реперфузионное повреждение, как правило, возникает у больных с острым подъемом ST-сегмента. Своевременная реперфузия миокарда является эффективным терапевтическим вмешательством. Механизм возникновения ИРП имеет хронологическую последовательность [3]. Начинается он с окислительного стресса, затем протекает процесс воспаления, внутриклеточная Ca^{2+} -перегрузка, вследствие этого наступает необратимая клеточная смерть, апоптоз и некроз [3, 4]. ИРП может проявляться по-разному, и только два из них являются обратимыми: аритмия, которая вызвана реперфузией, «оглушение» миокарда, капиллярная обструкция и смертельное миокардиальное реперфузионное повреждение. Внезапная коронарная смерть развивается в результате ишемии, вызванной желудочковой экстрасистолцией во время ОИМ. Механизмы ИРП не полностью известны. Тканевые, молекулярные и клеточные изменения, такие как некроз клеток, воспаление, нейрогуморальная активация и окислительный стресс, играют главенствующую роль при ИРП. Несмотря на это, вопрос о точных патофизиологических механизмах остается проблемой для клинических врачей [5, 6]. Перевод результатов экспериментов кардиопротекции в клиническую практику имеет ряд трудностей, потому что клинические исследования на людях отличаются по некоторым параметрам от экспериментов над животными [7, 8]. С учетом перечисленного реперфузионная терапия остается одним из важных этапов при защите миокарда. Развитие стратегий по созданию условий, ограничивающих степень повреждения миокардиальных тканей, заметно увеличивает способность сердца выдерживать ишемическое повреждение [9, 10]. ИРП миокарда является важной проблемой также и для патологоанатомов, так как внезапная смерть может произойти несмотря на своевременную реперфузионную терапию после ОИМ [11, 12]. В данной статье мы исследуем литературу относительно патофизиологии миокардиального ИРП, которая сосредоточена на возможной роли кальпаиновой системы и оксидативного стресса. Мы рассматриваем эти механизмы в рамках широкого вопроса ИРП, также обсуждаются патологоанатомические аспекты в отношении случаев внезапной коронарной смерти, происходящих во время острой фазы инфаркта миокарда после реперфузионной терапии.

Материалы и методы

Кальпаиновая система

Процесс ИРП в основе патофизиологических механизмов еще полностью не изучен. Были предложены несколько вариантов развития, включая цитозольный и ми-

тохондриальную Ca^{2+} -перегрузку, выпуск реактивного кислородного стресса, острая воспалительная реакция и ухудшение метаболизма [13]. Все это может совместно воздействовать и привести к необратимому ишемическому реперфузированному повреждению кардиомиоцитов. Была экспериментально исследована роль кальпаиновой системы в создании миокардиального ИРП [14, 15]. В нескольких литературных источниках имеются данные об эффектах кальпаиновых ингибиторов в улучшении миокардиальной дисфункции на различных моделях животных [16, 17]. Кальпаин входит в состав семейства цитозольных Ca^{2+} -активируемых цистеиновых протеаз, локализован в цитозоли, в их неактивной форме [18, 19]. Активация кальпаина, играя важную роль в клеточном цикле, апоптозе и дифференцировании, может произойти при различных условиях и должна быть ключевым механизмом в активации нескольких субстратов, таких как рецепторы фактора роста, белков цитоскелета и примембранные белки [20–24]. Кальпаиновое семейство различно и включает больше чем 25 кальпаинов, а также подобные кальпаиновые молекулы. Кальпаины 1 и 2 биологически активны, когда они образуют димеры с 30 kDa субъединицами. Оба биологически активных кальпаина обычно называют μ -кальпаин (кальпаин 1 + подгруппа на 30 kDa субъединиц) и m -кальпаин (кальпаин 2 + подгруппа на 30 kDa субъединиц). μ -кальпаин и m -кальпаин указывают, соответственно, микромолярную и миллимолярную Ca^{2+} -концентрации, требуемые для их активации [25, 26]. Кальпаины могут появиться в форме «повсеместных» изоферментов, которые присутствуют почти во всех клетках (такие как μ -calpain, m -calpain и calpains 5, 7, 10, 13, и 15), и «специфичные» кальпаины, содержащиеся только в специальных тканях и клетках, такие как кальпаины 3, 6 и другие [27]. Действие нейтральной протеазы практически необратимо, и это является одной из причин опасности продолжительного повышения уровня Ca^{2+} в цитозоле. Чтобы контролировать содержание кальпаина, кальпаин ингибирует его активность и не допускает его связывание с мембранами. [28, 29]. Несколько патологически кардиальных эффектов, имеющих отношение к миокардиальному ИРП, было связано с дисбалансом кальциевого гомеостаза [30]. Экспериментальные исследования на изолированном сердце млекопитающего продемонстрировали увеличение содержания внутриклеточной Ca^{2+} -концентрации в ответ на ишемию/реперфузию [31]. Миокардиальная ишемия создает внутриклеточное накопление ионов (натрий, кальций) до понижения pH и ацидоза тканей. Реперфузия вызывает быстрые изменения в потоке ионов и взаимодействует с ишемией, изменяя физиологию ионного обмена [32]. Следовательно, итогом результатом опасного взаимодействия между ишемией и реперфузией является внутриклеточная кальциевая перегрузка. Кальпаиновая активация не полностью изучена, и действительно ли транслокация к сарколемме необходима для кальпаиновой активации во время ИРП, остается неясным [33]. В одном из экспериментов Эрнандо et al. [34] сообщал, что кальпаиновая транслокация

к кардиомиоцитной мембране во время ишемии не зависит от активации внутриклеточного ацидоза, вероятно, появляющегося также во время ишемии и подавляющего кальпаиновую активацию. Поскольку внутриклеточное рН нормализует протекающую реперфузию, происходит активация кальпаина. Несмотря на транслокацию, кальпаин остается неактивным даже после 60 минут ишемии и только во время реперфузии становится активным [35]. У активного кальпаина есть много субстратов, а именно, рецепторы фактора роста, белки цитоскелета и митохондрии. Таким образом, субстраты активного кальпаина играют весомую роль в процессах клеточного цикла, апоптоза и дифференцирования, они отрицательно сказываются на функциях кардиомиоцитов. Кальпаиновая система — часть интегрированной протеолитической системы, которая является критической в отношениях между структурой и функцией кардиального саркомера. Дисбаланс этой системы является ключом саркомерной дисфункции к ряду сердечно-сосудистых заболеваний, включая гипоксию, ИРП, инфаркт миокарда и сердечную недостаточность терминальной стадии. Расщепление белка в кардиальном саркомере отрегулировано тремя системами: убиквитинпротеасомальная система, аутофагально-лизосомальная деградация и кальпаиновая система [36]. Деградация миофибриллярных белков, которые участвуют в процессе сокращения, является последствием активации кальпаина. Структурные или регуляторные белки сократительного аппарата включаются в основные процессы нарушения гомеостаза после ИРП. Благодаря исследованию *in vitro* [37] стало известно, что многие из этих белков являются возможными мишенями для активации кальпаина, что повышает риск развития постишемического повреждения миокарда. Несколько экспериментальных исследований продемонстрировали, что потеря или разрушение структуры Т-трубочек являются ключевым фактором в развитии сердечной недостаточности [38, 39]. Кальпаином опосредовано разрушение целостности Т-трубочек через протеолиз суктофилин, который является одним из основных факторов, задействованных в экспериментальной модели сердечной недостаточности [40]. Недостаточная регуляция кальпаина является эффективным механизмом индукции апоптоза в кардиальных саркомерах [41], следовательно, апоптоз кардиальных клеток считается важным механизмом при ИРП [42]. В итоге бесконтрольная активация кальпаина вовлекает в патофизиологию множество сердечно-сосудистых нарушений [43], включая миокардиальное ИРП [44]. Ингибитор кальпаина, как показали исследования, уменьшал риск «оглушения» миокарда и размер зоны инфаркта после ишемии-реперфузии [45] (рис. 1). Однако точная роль кальпаина при остром миокардиальном ИРП в настоящее время остается не изученной [46, 47].

Патологоанатомические аспекты в отношении ишемического и реперфузионного повреждения миокарда

Реперфузионная терапия на ранних стадиях уменьшает смертность приблизительно на 5 % при ОИМ во многих

странах [48]. Без сомнения, фармакологическая и механическая реперфузия на ранних стадиях является единственным способом предотвратить прогрессирующий миокардиальный некроз и таким образом ограничить размер зоны инфаркта. Однако миокардиальное ИРП было описано после реперфузионных методов лечения, включая чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), тромболитизис и коронарное шунтирование [3, 4, 7]. Реперфузия сосудов была признана с появлением методов реканализации [49], однако ее патофизиологическое и прогностическое значение все еще содержит много вопросов [50]. Различают несколько аритмогенных механизмов, вовлеченных в ИРП, индуцированных аритмиями [51, 52]. Большинство сосудов непосредственно в момент реперфузии (а именно, в момент желудочковых преждевременных сокращений и ускоренного идиовентрикулярного ритма) обычно не повреждены и хорошо проходимы [49]. Однако сообщается, что желудочковая тахикардия и появление фибрилляции желудочков сразу после реперфузии остаются самыми важными причинами внезапной коронарной смерти после восстановления кровотока [53, 54]. Нет сомнения, что быстрая механическая или/и фармакологическая миокардиальная реперфузия представляет един-

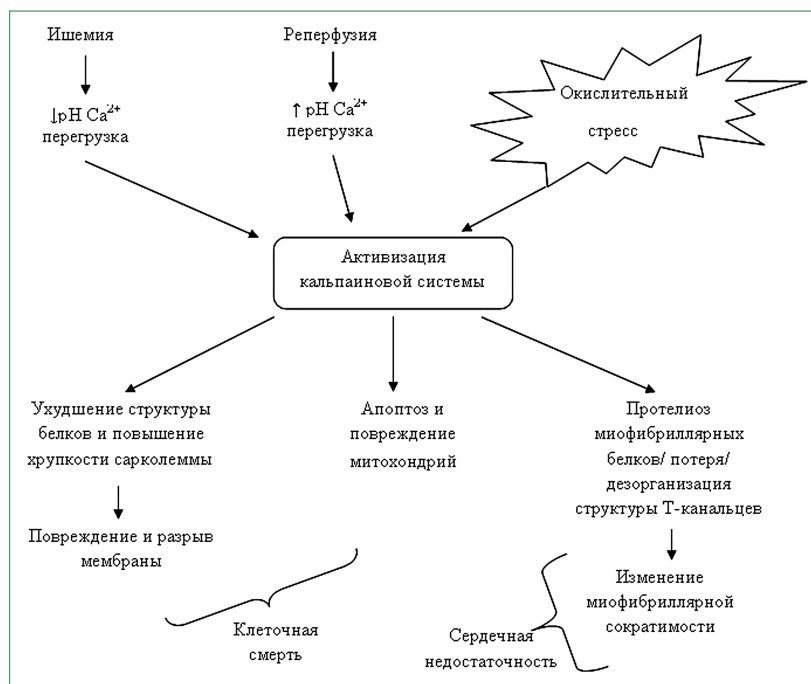


Рисунок 1. Схематическое изображение активации кальпаина при ИРП миокарда.

Перегрузка Ca^{2+} и восстановление рН в участке реперфузии играют решающую роль в активации кальпаиновой системы. Ухудшение структуры белков и повышение хрупкости сарколеммы может привести к гибели клеток. Повреждение митохондрий и апоптоз связаны с активацией кальпаина. Разрушение миофибриллярных белков и потеря/дезорганизация структуры Т-каналцев являются ключевыми факторами развития сердечной недостаточности после ИМ.

Figure 1. Schematic image of activation of a calpain in myocardium IRI.

Ca^{2+} overload and restoration of pH in the site of a reperfusion, occupy a crucial role in activation of calpain system. Deterioration in structure of proteins and rising fragility of sarcolemma can lead to the cell's death. Calpain activation connected with mitochondrial damage and apoptosis. Destruction of myofibrillar proteins and loss / disorganisation of structure of the T-canalculus are key factors of development of a heart failure after MI.

ственную эффективную стратегию в лечении инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST. Могут возникать вопросы о правильности и своевременности выполнения врачебных процедур [55, 56], особенно в случаях с летальным исходом. Также не исключены иски от родственников пациента в отношении лечения, что в конечном счете приводит к судебно-медицинской аутопсии. Это очень важный момент в доказательстве или исключении халатности в лечении пациента. В настоящий момент найден определенный спектр реакций миокарда в ответ на ишемическое и реперфузионное повреждение [3, 54], и знания биохимического и молекулярного механизма значительно улучшились.

Реперфузия вызывает типичное структурное миокардиальное повреждение, сокращение связочного аппарата, перегрузку кальцием в необратимо поврежденных миоцитах и кровотечение из поврежденных кровеносных сосудов [3]. Патологическая реакция на ишемическое и реперфузионное повреждение характеризуется возникновением изменений, таких как окислительный стресс, митохондриальное и кальциевое нарушение гомеостаза, каждое из которых приводит к уникальным гистоморфологическим ответам. Как клеточные, так и молекулярные процессы миокардиального ИРП становятся все более понятными, а гистопатология после реперфузированного ОИМ была пересмотрена и заслуживает дальнейшего изучения [3, 57]. Мы полагаем, что при вскрытии в случаях со смертельным исходом от постреперфузированного ОИМ судебно-медицинские эксперты должны быть очень внимательными при рассмотрении ионного комплекса и биохимических альтераций, которые могут привести к нестабильному электрическому субстрату, способному к иницированию и поддержке аритмии. Знания патофизиологических изменений, лежащих в основе реперфузионной аритмии в результате миокардиального ИРП, очень важны для патологоанатомов, чтобы сделать правильные выводы относительно истинного механизма смерти. Патологоанатомы, как и клинические врачи, должны мыслить «широко» и давать заключение о смерти на основании структурных патофизиологических механизмов. Но главным образом, когда происходят глубокие патофизиологические расстройства, потенциально приводящие к смерти, то структурные и анатомические знания, полученные из клинического наблюдения, могут быть не так полезны и не привести достаточно доказательств.

Клинические аспекты в отношении ИРП

Нет сомнений, что при ОИМ повторное открытие закупоренных коронарных артерий происходит за счет тромболитической терапии или первичного чрескожного коронарного вмешательства, которые играют решающую роль в ограничении зоны инфаркта. Следовательно, методы, которые эффективны в лечении ОИМ, не могут помочь при профилактике миокардиального ИРП [48]. С 1980-х годов исследования проводились в основном на терапевтических агентах, которыми, как выяснилось, были миокардиальные клетки, более устой-

чивые к «вредным» эффектам ишемии и реперфузии [3, 49]. Существует также понятие «кардиопротекции», включающее в себя управление клеточными механизмами посредством терапевтических действий во время ишемии и реперфузии, чтобы уменьшить размер зоны поражения миокарда [3, 49]. Несмотря на это проблема при переводе экспериментальных результатов моделей животных относительно разнородного населения людей остается все еще актуальной [4, 10, 12, 50]. Главной причиной неэффективности лечения служит непонимание влияния механизмов кардиопротекции на функции кардиомиоцитов [51]. При более глубоком изучении клеточных и молекулярных механизмов, лежащих в основе ИРП, были выведены кардиопротекторные стратегии, такие как эпигенетическое регулирование, ограничение некроза клеток (некроза и апоптоза), использование регенеративных методов лечения с помощью стволовых клеток, генотерапии и факторов роста [52]. Результатом постишемического миокардиального повреждения является митохондриальная дисфункция и открытие митохондриальных пор переходной проницаемости. Этот факт оставляет актуальные вопросы в разработке терапевтических стратегий [53–55]. Недавно продемонстрирован потенциальный кардиопротекторный эффект интракоронарного взаимодействия 4-chlorodiazepam (4-CLD, бензодиазепин производный диазепам) в моделировании ИРП на животных [56]. Таким образом, предполагается терапевтическая роль интракоронарного вливания 4-CLD при ОИМ [56]. С другой стороны, несколько исследований доказывают потенциальную терапевтическую роль обогащенной тромбоцитами плазмы (аутогенного продукта, богатого факторами роста, полученными из образца крови) в заживлении миокардиального повреждения при ОИМ [57, 58]. Тромбоциты содержат большое количество факторов роста, которые находятся в дефиците при реконструктивных процессах после ишемического миокардиального повреждения. Кроме того, как показали исследования, они содержат фактор XIII (плазма трансглутаминаза), который очень важен в постинфарктном заживлении [59]. Фактор XIII принимает участие в реконструктивном процессе, формировании трехмерной сетчатой структуры фибрина и компонентов эндотелиальной матрикса, а также имеет важное значение в задействовании стволовых клеток, неоангиогенеза и депонировании коллагена. Таким образом фактор XIII играет центральную роль в нескольких клеточных механизмах, вовлеченных в миокардиальное заживление.

Закключение и выводы

ОИМ — одна из основных причин смертности во всем мире. Ранняя и успешная миокардиальная реперфузия с любыми тромболитическими агентами или чрескожное коронарное вмешательство — наиболее эффективная стратегия в уменьшении размера зоны инфаркта и улучшении клинической картины. Однако процесс восстановления кровотока в ишемизированном миокарде может вызвать ИРП миокарда, который способен, как

это ни парадоксально, уменьшить благоприятное воздействие миокардиальной реперфузии. Таким образом, сама реперфузия может привести к ускоренному и повторному миокардиальному повреждению в дополнение к ишемии. Как показали исследования, недостаточная регуляция кальпаина является эффективным механизмом индукции апоптоза в кардиальных саркомерах, следовательно, апоптоз миокардиальных клеток считается важным механизмом при ИРП. В итоге бесконтрольная активация кальпаина вовлекает в патофизиологию множество сердечно-сосудистых нарушений, включая миокардиальное ИРП. Ингибитор кальпаина уменьшил риск «оглушения» миокарда и размер зоны инфаркта после ишемии реперфузии. Однако точная роль кальпаина при остром миокардиальном ИРП в настоящее время остается не изученной. Несмотря на это, проблема при переводе экспериментальных результатов моделей животных относительно разнородного населения людей остается все еще актуальной. Главной причиной неэффективности лечения служит недопонимание механизмов влияния кардиопротекции на функции кардиомиоцитов. При более глубоком изучении клеточных и молекулярных механизмов, лежащих в основе ИРП, были выработаны кардиопротекторные стратегии, такие как эпигенетическое регулирование, ограничение некроза клеток (некроза и апоптоза), использование регенеративных методов лечения с помощью стволовых клеток, генотерапии и факторов роста. Результатом постишемического миокардиального повреждения является митохондриальная дисфункция и открытие митохондриальных пор переходной проницаемости. Этот факт оставляет актуальные вопросы в разработке терапевтических стратегий. Миокардиальное ИРП является критической проблемой не только для клинических врачей, но и для патологоанатомической службы. Для клинических врачей лучшее понимание патофизиологии миокардиального ИРП может открыть путь к новым терапевтическим стратегиям. Для патологоанатомов знания патофизиологии ИРП должны быть особенно важны, поскольку это может привести к более глубокому пониманию потенциально летальных исходов, связанных с миокардиальным ИРП, даже в случае оптимального и раннего лечения. Как клеточные, так и молекулярные процессы миокардиального ИРП становятся все более понятными благодаря активному труду всего научного сообщества, а гистопатология после реперфузированного ОИМ была пересмотрена и заслуживает дальнейшего изучения.

Информация о конфликте интересов.

Конфликт интересов отсутствует.

Информация о спонсорстве.

Данная работа не финансировалась.

Список литературы

- 1 Бульон В.В., Крылова И.Б., Селина Е.Н. Кардиопротекция при ишемическом повреждении миокарда. Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2018;16(2):13–7. DOI: 10.17816/RCF16213-17
- 2 Шемарова И.В., Нестеров В.П., Коротков С.М., Соболев К.В. Участие Ca^{2+} в развитии ишемических нарушений сократительной функции миокарда. Журнал эволюционной биохимии и физиологии. 2017;53(5):328–37.
- 3 Мандель И.А., Подоксенов А.Ю., Суходоло И.В., Подоксенов Ю.К., Свирко Ю.С., Каменщиков Н.О. и др. Защита миокарда от ишемических и реперфузионных повреждений (экспериментальное исследование). Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2017;164(7):29–33.
- 4 Нарыжная Н.В., Маслов Л.Н. Пути клеточной гибели кардиомиоцитов во время ишемии и реперфузии сердца. Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 2017;103(4):371–80.
- 5 Гореликов А.В. Ишемическое посткондиционирование в предотвращении реперфузионного повреждения миокарда у пациентов с ОИМ и подъемом сегмента st. Кардиология в Беларуси. 2017;(1):60–78.
- 6 Лукьянова М.Е., Ермола Ю.А. Современные представления о роли апоптоза в гибели кардиомиоцитов при ишемической болезни сердца. Концепт. 2017;(42):179–84.
- 7 Константинова Е.В., Шостак Н.А., Гиляров М.Ю. Современные возможности реперфузионной терапии инфаркта миокарда и ишемического инсульта. Клиницист. 2015;(1):4–12. DOI: 10.17650/1818-8338-2015-1-4-12
- 8 Гребенчиков О.А., Лихванцев В.В., Плотноков Е.Ю., Силачев Д.Н., Певзнер И.Б., Зорова Л.Д. и др. Молекулярные механизмы развития и адресная терапия синдрома ишемии-реперфузии. Анестезиология и реаниматология. 2014;(3):59–67.
- 9 Карпенко М.Н., Тихомирова М.С. Роль кальпаинов в регуляции синаптической передачи. Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 2014;100(4):385–93.
- 10 Калюжин В.В., Тепляков А.Т., Беспалова И.Д., Калюжина Е.В. К вопросу об ишемической дисфункции миокарда. Бюллетень сибирской медицины. 2014;13(6):57–71.
- 11 D'Amico R., Fusco R., Gugliandolo E., Cordaro M., Siracusa R., Impellizzeri D. et al. Effects of a new compound containing Palmitoylethanolamide and Baicalein in myocardial ischaemia/reperfusion injury in vivo. Phytomedicine. 2019;54:27–42. DOI: 10.1016/j.phymed.2018.09.191
- 12 De Jong R.C.M., Pluijmer N.J., De Vries M.R., Pettersson K., Atsma D.E., Jukema J.W. et al. Annexin A5 reduces infarct size and improves cardiac function after myocardial ischemia-reperfusion injury by suppression of the cardiac inflammatory response. Scientific Reports. 2018;(6753). DOI: 10.1038/s41598-018-25143-y
- 13 Tao A., Xu X., Kvietys P., Kao R., Martin C., Rui T. Experimental diabetes mellitus exacerbates ischemia/reperfusion-induced myocardial injury by promoting mitochondrial fission: Role of down-regulation of myocardial Sirt1 and subsequent Akt/Drp1 interaction. Int J Biochem Cell Biol. 2018;105:94–103. DOI: 10.1016/j.biocel.2018.10.011
- 14 Yang G.-Z., Xue F.-S., Liu Y.-Y., Li H.-X., Liu Q., Liao X. Feasibility analysis of oxygen-glucose deprivation-nutrition resumption on H9c2 cells in vitro models of myocardial ischemia-reperfusion injury. Chin Med J (Engl). 2018;131(19):2277–86. DOI: 10.4103/0366-6999.241809
- 15 Wang S., Liu C., Gong C., Li T., Zhao J., Xiao W. et al. Alpha linolenic acid intake alleviates myocardial ischemia/reperfusion injury via the P2X7R/NF- κ B signalling pathway. J Function Foods. 2018;49:1–11. DOI: 10.1016/j.jff.2018.08.012
- 16 Zhang S.-B., Liu T.-J., Pu G.-H., Li B.-Y., Gao X.-Z., Han X.-L. Suppression of long non-coding RNA LINC00652 restores sevoflurane-induced cardioprotection against myocardial ischemia-reperfusion injury by targeting GLP-1R through the cAMP/PKA pathway in mice. Cell Physiol Biochem. 2018;49:1476–91. DOI: 10.1159/000493450
- 17 Huang Y.-Y., Wu J.-M., Su T., Zhang S.-Y., Lin X.-J. Fasudil, a rho-kinase inhibitor, exerts cardioprotective function in animal models of myocardial ischemia/reperfusion injury: A meta-analysis and review of preclinical evidence and possible mechanisms. Front Pharmacol. 2018;9:1083. DOI: 10.3389/fphar.2018.01083
- 18 Zhang Y., Qian P., Zhou H., Shen R., Hu B., Shen Y. et al. Pharmacological signatures of the exenatide nanoparticles complex against myocardial ischemia reperfusion injury. Kidney Blood Press Res. 2018;43(4):1273–84. DOI: 10.1159/000492409
- 19 Huang X., Wang Y., Wang Y., Yang L., Wang J., Gao Y. Ophiopogonin D reduces myocardial ischemia-reperfusion injury via upregulating CYP2J3/EETs in rats. Cell Physiol Biochem. 2018;49(4):1646–58. DOI: 10.1159/000493500
- 20 Yang C.-F. Clinical manifestations and basic mechanisms of myocardial ischemia/reperfusion injury. Tzu Chi Med J. 2018;30(4):209–15. DOI: 10.4103/tcmj.tcmj_33_18
- 21 Cao F., Zervou S., Lygate C.A. The creatine kinase system as a therapeutic target for myocardial ischaemia-reperfusion injury. Biochem Soc Trans. 2018;46(5):1119–27. DOI: 10.1042/BST20170504

- 22 Zhang Y., Cao C., Xin J., Lv P., Chen D., Li S. et al. Treatment with placental growth factor attenuates myocardial ischemia/reperfusion injury. *PLoS One*. 2018;13(9):e0202772. DOI: 10.1371/journal.pone.0202772
- 23 Li Q., Fan Z.-X., Yang Y., Yang J. Ethyl pyruvate: A promising feasible therapeutic approach for myocardial ischemia-reperfusion injury under both normoglycemia and hyperglycemia. *Int J Cardiol*. 2018;265:38. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.02.089
- 24 Yan X., Xun M., Wu L., Du X., Zhang F., Zheng J. DRm217 attenuates myocardial ischemia-reperfusion injury via stabilizing plasma membrane Na⁺-K⁺-ATPase, inhibiting Na⁺-K⁺-ATPase/ROS pathway and activating PI3K/Akt and ERK1/2. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2018;349:62–71. DOI: 10.1016/j.taap.2018.04.030
- 25 Geldi O., Kubat E., Ünal C.S., Canbaz S. Acetaminophen mitigates myocardial injury induced by lower extremity ischemia-reperfusion in rat model. *Braz J Cardiovasc Surg*. 2018;33(3):258–64. DOI: 10.21470/1678-9741-2017-0218
- 26 Jeddi S., Ghasemi A., Asgari A., Nezami-Asl A. Role of inducible nitric oxide synthase in myocardial ischemia-reperfusion injury in sleep-deprived rats. *Sleep Breath*. 2018;22(2):353–9. DOI: 10.1007/s11325-017-1573-7
- 27 Fu H., Li X., Tan J. NIPAAm-MMA nanoparticle-encapsulated vis-nagin ameliorates myocardial ischemia/reperfusion injury through the promotion of autophagy and the inhibition of apoptosis. *Oncol Lett*. 2018;15(4):4827–36. DOI: 10.3892/ol.2018.7922
- 28 Abad C., Castano-Ruiz M., Clavo B., Urso S. Myocardial-reperfusion injury in cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Biochemical aspects. Cirugia Cardiovascular*. 2018;25(2):112–7. DOI: 10.1016/j.circv.2017.09.007
- 29 Yin B., Hou X.-W., Lu M.-L. Astragaloside IV attenuates myocardial ischemia/reperfusion injury in rats via inhibition of calcium-sensing receptor-mediated apoptotic signaling pathways. *Acta Pharmacol Sin*. 2018 Jul 20 [in Press]. DOI: 10.1038/s41401-018-0082-y
- 30 Luan Y., Sun C., Wang J., Jiang W., Xin Q., Zhang Z. et al. Baicalin attenuates myocardial ischemia-reperfusion injury through Akt/NF- κ B pathway. *J Cell Biochem*. 2018 Sep 22 [in Press]. DOI: 10.1002/jcb.27587
- 31 Li D., Ni H., Rui Q., Gao R., Chen G. Mst1: Function and mechanism in brain and myocardial ischemia reperfusion injury. *Curr Neuropharmacol*. 2018;16(9):1358–64. DOI: 10.2174/1570159X16666180516095949
- 32 Dong J., Zhao Y., He X.-K. Down-regulation of miR-192 protects against rat ischemia-reperfusion injury after myocardial infarction. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2018;22(18):6109–18. DOI: 10.26355/eurrev_201809_15950
- 33 Gunes I., Kartal H., Dursun A.D., Sungu N., Polat Y., Erkent F.D. et al. Effects of apelin-13 on myocardial ischemia reperfusion injury in streptozotocine induced diabetic rats. *Bratisl Lek Listy*. 2018;119(6):348–54. DOI: 10.4149/BL_L_2018_065
- 34 Ghardashi Afousi A., Gaeini A., Rakhshan K., Naderi N., Darbandi Azar A., Aboutaleb N. Targeting necroptotic cell death pathway by high-intensity interval training (HIIT) decreases development of post-ischemic adverse remodelling after myocardial ischemia / reperfusion injury. *J Cell Commun Signal*. 2018 Aug 2 [in Press]. DOI: 10.1007/s12079-018-0481-3
- 35 Wu J., Xun N., Yang Y., Zeng L., Li Z., Yang W. et al. Chrysin attenuates myocardial ischemia-reperfusion injury by inhibiting myocardial inflammation. *RSC Advances*. 2018;8(25):13739–46. DOI: 10.1039/c8ra00590g
- 36 Jin B., Jiang R., Guo Y., Huang Y., Chen N., Qian C. et al. Protective effect of the total flavonoids from *Caryacathayensis* leaves on myocardial ischemia-reperfusion injury through anti-oxidative and anti-apoptotic activities. *Int J Agric Biol*. 2018;20(10):2293–300. DOI: 10.17957/IJAB/15.0780
- 37 Yu L., Zhang W., Huang C., Liang Q., Bao H., Gong Z. et al. FoxO4 promotes myocardial ischemia-reperfusion injury: The role of oxidative stress-induced apoptosis. *Am J Transl Res*. 2018;10(9):2890–900. PMID: 30323875
- 38 Fu W., Xu H., Yu X., Lyu C., Tian Y., Guo M. et al. 20(S)-Ginsenoside Rg2 attenuates myocardial ischemia/reperfusion injury by reducing oxidative stress and inflammation: Role of SIRT1. *RSC Advances*. 2018;8(42):23947–62. DOI: 10.1039/c8ra02316f
- 39 Han X., Zhongbao R., Xiaofeng C., Xuehua P., Jilu Y. Implication of serum microRNA-7a/B with myocardial cell injury induced by ischemia reperfusion. *Biomed Res*. 2018;29(10):1974–8. DOI: 10.4066/biomedicalresearch.29-17-2915
- 40 Koçyigit A., Gulmen Ş., Kurtoglu T., Doguç D.K., Meteoglu I., Okutan H. et al. The effect of ozone treatment on remote organ myocardial injury in an aortic ischemia-reperfusion model. *Turk J Thorac Cardiovasc Surg*. 2018;26(2):207–13. DOI: 10.5606/tgkdc.dergisi.2018.15484
- 41 Qiu Z., Chen X., Yin L., Chen W., Xu Y., Jiang B. Stomatin-like protein-2 relieve myocardial ischemia/reperfusion injury by adenosine 5'-monophosphate-activated protein kinase signal pathway. *J Cell Biochem*. 2018 Oct 10 [in Press]. DOI: 10.1002/jcb.27561
- 42 Tonet E., Bernucci D., Morciano G., Campo G. Pharmacological protection of reperfusion injury in ST-segment elevation myocardial infarction. *Gone with the wind. Postepy Kardiologii Interwencyjnej*. 2018;14(1):5–8. DOI: 10.5114/aic.2018.74349
- 43 Al-Salam S., Hashmi S. Myocardial ischemia reperfusion injury: apoptotic, inflammatory and oxidative stress role of galectin-3. *Cell Physiol Biochem*. 2018;50(3):1123–39. DOI: 10.1159/000494539
- 44 Zhou L.-Y., Zhai M., Huang Y., Xu S., An T., Wang Y.-H. et al. The circular RNA ACR attenuates myocardial ischemia/reperfusion injury by suppressing autophagy via modulation of the Pink1/FAM65B pathway. *Cell Death Different*. 2018 Oct 22 [in Press]. DOI: 10.1038/s41418-018-0206-4
- 45 Zhang L., Jian L.L., Li J.Y., Jin X., Li L.Z., Zhang Y.L. et al. Possible involvement of alpha B-crystallin in the cardioprotective effect of n-butanol extract of *Potentillaanserina* L. on myocardial ischemia/reperfusion injury in rat. *Phytomedicine*. 2018 Oct 19 [in Press]. DOI: 10.1016/j.phymed.2018.10.024
- 46 Gong Z., Wen M., Cheng X. Research progress on the role of exosomes in myocardial ischemia/reperfusion injury. *Chin J Cardiol*. 2017;45(12):1112–4. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2017.12.021
- 47 Sun X., Wang W., Dai J., Jin S., Huang J., Guo C. et al. A long-term and slow-releasing hydrogen sulfide donor protects against myocardial ischemia/reperfusion injury. *Sci Rep*. 2017;14(7(1)):3541. DOI: 10.1038/s41598-017-03941-0
- 48 Binek A., Fernández-Jiménez R., Jorge I., Camafeite E., López J.A., Bagwan N. et al. Proteomic footprint of myocardial ischemia/reperfusion injury: Longitudinal study of the at-risk and remote regions in the pig model. *Sci Rep*. 2017;7(1):12343. DOI: 10.1038/s41598-017-11985-5
- 49 Díaz I., Calderón-Sánchez E., Toro R.D., Ávila-Médina J., De Rojas-De Pedro E.S., Domínguez-Rodríguez A. et al. MIR-125a, MIR-139 and MIR-324 contribute to Urocortin protection against myocardial ischemia-reperfusion injury. *Sci Rep*. 2017;7(1):8898. DOI: 10.1038/s41598-017-09198-x
- 50 Vincent A., Covinhas A., Barrère C., Gallot L., Thumala S., Piot C. et al. Acute and long-term cardioprotective effects of the Traditional Chinese Medicine MLC901 against myocardial ischemia-reperfusion injury in mice. *Sci Rep*. 2017;7(1):14701. DOI: 10.1038/s41598-017-14822-x
- 51 Yu S.-Y., Dong B., Zhou S.-H., Tang L. LncRNA UCA1 modulates cardiomyocyte apoptosis by targeting miR-143 in myocardial ischemia-reperfusion injury. *Int J Cardiol*. 2017;247:31. DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.05.055
- 52 Zhu J.-X., Kong L.-H., Zhang C.-F., Sun N., Chang J.-R., Xu Y. Capsaicin alleviate myocardial ischemia reperfusion injury through attenuating mitochondrial oxidative stress. *J Sichuan Univer*. 2017;48(5):716–20. PMID: 29130663
- 53 Dong B., Zhou S., Yu S., Tang L. NOD-like receptor pyrin domain containing 3 inflammasome and myocardial ischemia-reperfusion injury. *J Central South Univer (Med Sci)*. 2017;42(7):848–53. DOI: 10.11817/j.issn.1672-7347.2017.07.018
- 54 He Y., Zhang B., Chen Y., Jin Q., Wu J., Yan F. et al. Image-guided hydrogen gas delivery for protection from myocardial ischemia-reperfusion injury via microbubbles. *ACS Appl Mater Interfaces*. 2017;9(25):21190–9. DOI: 10.1021/acsami.7b05346
- 55 Lee Y.J., Lee D., Shin S.M., Lee J.S., Chun H.S., Quan F.-S. et al. Potential protective effects of fermented garlic extract on myocardial ischemia-reperfusion injury utilizing in vitro and ex vivo models. *J Function Foods*. 2017;33:278–85. DOI: 10.1016/j.jff.2017.03.058
- 56 Cui Y.-C., Pan C.-S., Yan L., Li L., Hu B.-H., Chang X. et al. Ginsenoside Rb1 protects against ischemia/reperfusion-induced myocardial injury via energy metabolism regulation mediated by RhoA signaling pathway. *Sci Rep*. 2017;7:44579. DOI: 10.1038/srep44579
- 57 Zheng X.-H., Liu C.-P., Hao Z.-G., Wang Y.-F., Li X.-L. Protective effect and mechanistic evaluation of linalool against acute myocardial ischemia and reperfusion injury in rats. *RSC Advances*. 2017;7(55):34473–81. DOI: 10.1039/c7ra00743d
- 58 Hadi N.R., Al-Amran F.G., Abbas M.K., Ali Hussein Y., Al-Yasiri I.K., Karkikey K. The cardioprotective potential of bosentan in myocardial ischemia reperfusion injury. *World Heart J*. 2017;9(2):155–63.
- 59 Zhao X., Zhang F., Wang Y. Proteomic analysis reveals Xuesaitong injection attenuates myocardial ischemia/reperfusion injury by elevating pyruvate dehydrogenase-mediated aerobic metabolism. *Molecular Bio Systems*. 2017;13(8):1504–11. DOI: 10.1039/c7mb00140a

References

- Bulion V.V., Krylova I.B., Selina E.N. Cardioprotection in case of ischemic myocardial damage. Reviews of clinical pharmacology and drug therapy. 2018;16(2):13–17. (in Russ.). DOI: 10.17816/RCF16213-17
- Shemarova I.V., Nesterov V.P., Korotkov S.M., Sobol K.V. Participation of Ca^{2+} in the development of ischemic pages of the myocardial contractile function. Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology. 2017;53(5):328–37. (in Russ.)
- Mandel I.A., Podoksenov A.Yu., Sukhodolo I.V., Podoksenov Yu.K., Svirko Yu.S., Kamenshchikov N.O. et al. Protecting the myocardium from ischemic and reperfusion injuries (experimental study). Bulletin of experimental biology and medicine. 2017;164(7):29–33. (in Russ.)
- Naryzhnaya N.V., Maslov L.N. Ways of cardiac myocyte cell death during ischemia and reperfusion of the heart. Russian physiological journal them. THEM. Sechenov. 2017;103(4):371–80. (in Russ.)
- Gorelikov A.V. Ischemic postconditioning in the prevention of reperfusion myocardial damage in patients with oim and elevation of the street segment. Cardiology in Belarus. 2017;(1):60–78. (in Russ.)
- Lukyanova M.E., ErmolaYu.A. Modern ideas about the role of apoptosis in the death of cardiomyocytes in ischemic heart disease. Scientific Methodical Electronic Journal Concept. 2017;(42):179–84. (in Russ.)
- Konstantinova E.V., Shostak N.A., Gilyarov M.Yu. Modern possibilities of reperfusion therapy of myocardial infarction and ischemic stroke. Clinician. 2015;(1):4–12. (in Russ.). DOI: 10.17650/1818-8338-2015-1-4-12
- Grebenchikov O.A., Likhvantsev V.V., Plotnikov E.Yu., Silachev D.N., Pevzner I.B., Zorova L.D. et al. Molecular mechanisms of development and targeted therapy of ischemia-reperfusion syndrome. Anesthesiology and Resuscitation. 2014;(3):59–67. (in Russ.)
- Karpenko M.N., Tikhomirova M.S. The role of calpains in the regulation of synaptic transmission. Russian Physiological Journal THEM. THEM. Sechenov. 2014;100(4):385–93. (in Russ.)
- Kalyuzhin V.V., Teplyakov A.T., Beshpalova I.D., Kalyuzhina E.V. On the issue of myocardial ischemic dysfunction. Bulletin of Siberian medicine. 2014;13(6):57–71. (in Russ.)
- Damico R., Fusco R., Gugliandolo E., Cordaro M., Siracusa R., Impellizzeri D. et al. Effects of a new compound containing Palmi-toylethanamide and Baicalein in myocardial ischaemia/reperfusion injury in vivo. Phytomedicine. 2019;54:27–42. DOI: 10.1016/j.phymed.2018.09.191
- De Jong R.C.M., Pluijmer N.J., De Vries M.R., Pettersson K., Atsma D.E., Jukema J.W. et al. Annexin A5 reduces infarct size and improves cardiac function after myocardial ischemia-reperfusion injury by suppression of the cardiac inflammatory response. Scientific Reports. 2018;(6753). DOI: 10.1038/s41598-018-25143-y
- Tao A., Xu X., Kvietys P., Kao R., Martin C., Rui T. Experimental diabetes mellitus exacerbates ischemia/reperfusion-induced myocardial injury by promoting mitochondrial fission: Role of down-regulation of myocardial Sirt1 and subsequent Akt/Drp1 interaction. Int J Biochem Cell Biol. 2018;105:94–103. DOI: 10.1016/j.biocel.2018.10.011
- Yang G.-Z., Xue F.-S., Liu Y.-Y., Li H.-X., Liu Q., Liao X. Feasibility analysis of oxygen-glucose deprivation-nutrition resumption on H9c2 cells in vitro models of myocardial ischemia-reperfusion injury. Chin Med J (Engl). 2018;131(19):2277–86. DOI: 10.4103/0366-6999.241809
- Wang S., Liu C., Gong C., Li T., Zhao J., Xiao W. et al. Alpha linolenic acid intake alleviates myocardial ischemia/reperfusion injury via the P2X7R/NF- κ B signalling pathway. J Function Foods. 2018;49:1–11. DOI: 10.1016/j.jff.2018.08.012
- Zhang S.-B., Liu T.-J., Pu G.-H., Li B.-Y., Gao X.-Z., Han X.-L. Suppression of long non-coding RNA LINC00652 restores sevoflurane-induced cardioprotection against myocardial ischemia-reperfusion injury by targeting GLP-1R through the cAMP/PKA pathway in mice. Cell Physiol Biochem. 2018;49:1476–91. DOI: 10.1159/000493450
- Huang Y.-Y., Wu J.-M., Su T., Zhang S.-Y., Lin X.-J. Fasudil, a rho-kinase inhibitor, exerts cardioprotective function in animal models of myocardial ischemia/reperfusion injury: A meta-analysis and review of preclinical evidence and possible mechanisms. Front Pharmacol. 2018;9:1083. DOI: 10.3389/fphar.2018.01083
- Zhang Y., Qian P., Zhou H., Shen R., Hu B., Shen Y. et al. Pharmacological signatures of the xenatide nanoparticles complex against myocardial ischemia reperfusion injury. Kidney Blood Press Res. 2018;43(4):1273–84. DOI: 10.1159/000492409
- Huang X., Wang Y., Wang Y., Yang L., Wang J., Gao Y. Ophiopogonin D reduces myocardial ischemia-reperfusion injury via upregulating CYP2J3/EETs in rats. Cell Physiol Biochem. 2018;49(4):1646–58. DOI: 10.1159/000493500
- Yang C.-F. Clinical manifestations and basic mechanisms of myocardial ischemia/reperfusion injury. Tzu Chi Med J. 2018;30(4):209–15. DOI: 10.4103/tcmj.tcmj_33_18
- Cao F., Zervou S., Lygate C.A. The creatine kinase system as a therapeutic target for myocardial ischaemia-reperfusion injury. Biochem Soc Trans. 2018;46(5):1119–27. DOI: 10.1042/BST20170504
- Zhang Y., Cao C., Xin J., Lv P., Chen D., Li S. et al. Treatment with placental growth factor attenuates myocardial ischemia/reperfusion injury. PLoS One. 2018;13(9):e0202772. DOI: 10.1371/journal.pone.0202772
- Li Q., Fan Z.-X., Yang Y., Yang J. Ethyl pyruvate: A promising feasible therapeutic approach for myocardial ischemia-reperfusion injury under both normoglycemia and hyperglycemia. Int J Cardiol. 2018;265:38. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.02.089
- Yan X., Xun M., Wu L., Du X., Zhang F., Zheng J. DRm217 attenuates myocardial ischemia-reperfusion injury via stabilizing plasma membrane Na^{+} - K^{+} -ATPase, inhibiting Na^{+} - K^{+} -ATPase/ROS pathway and activating PI3K/Akt and ERK1/2. Toxicol Appl Pharmacol. 2018;349:62–71. DOI: 10.1016/j.taap.2018.04.030
- Geldi O., Kubat E., Ünal C.S., Canbaz S. Acetaminophen mitigates myocardial injury induced by lower extremity ischemia-reperfusion in rat model. Braz J Cardiovasc Surg. 2018;33(3):258–64. DOI: 10.21470/1678-9741-2017-0218
- Jeddi S., Ghasemi A., Asgari A., Nezami-Asl A. Role of inducible nitric oxide synthase in myocardial ischemia-reperfusion injury in sleep-deprived rats. Sleep Breath. 2018;22(2):353–9. DOI: 10.1007/s11325-017-1573-7
- Fu H., Li X., Tan J. NIPAAm-MMA nanoparticle-encapsulated vis-nagin ameliorates myocardial ischemia/reperfusion injury through the promotion of autophagy and the inhibition of apoptosis. Oncol Lett. 2018;15(4):4827–36. DOI: 10.3892/ol.2018.7922
- Abad C., Castano-Ruiz M., Clavo B., Urso S. Myocardial-reperfusion injury in cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. Biochemical aspects. Cirugia Cardiovascular. 2018;25(2):112–7. DOI: 10.1016/j.circv.2017.09.007
- Yin B., Hou X.-W., Lu M.-L. Astragaloside IV attenuates myocardial ischemia/reperfusion injury in rats via inhibition of calcium-sensing receptor-mediated apoptotic signaling pathways. Acta Pharmacol Sin. 2018 Jul 20 [in Press]. DOI: 10.1038/s41401-018-0082-y
- Luan Y., Sun C., Wang J., Jiang W., Xin Q., Zhang Z. et al. Baicalin attenuates myocardial ischemia-reperfusion injury through Akt/NF- κ B pathway. J Cell Biochem. 2018 Sep 22 [in Press]. DOI: 10.1002/jcb.27587
- Li D., Ni H., Rui Q., Gao R., Chen G. Mst1: Function and mechanism in brain and myocardial ischemia reperfusion injury. Curr Neuropharmacol. 2018;16(9):1358–64. DOI: 10.2174/1570159X16666180516095949
- Dong J., Zhao Y., He X.-K. Down-regulation of miR-192 protects against rat ischemia-reperfusion injury after myocardial infarction. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2018;22(18):6109–18. DOI: 10.26355/eurrev_201809_15950
- Gunes I., Kartal H., Dursun A.D., Sungu N., Polat Y., Erkent F.D. et al. Effects of apelin-13 on myocardial ischemia reperfusion injury in streptozotocine induced diabetic rats. Bratisl Lek Listy. 2018;119(6):348–54. DOI: 10.4149/BLL_2018_065
- Ghardashi Afousi A., Gaeini A., Rakhshan K., Naderi N., Darbandi Azar A., Aboutaleb N. Targeting necroptotic cell death pathway by high-intensity interval training (HIIT) decreases development of post-ischemic adverse remodelling after myocardial ischemia / reperfusion injury. J Cell Commun Signal. 2018 Aug 2 [in Press]. DOI: 10.1007/s12079-018-0481-3
- Wu J., Xun N., Yang Y., Zeng L., Li Z., Yang W. et al. Chrysin attenuates myocardial ischemia-reperfusion injury by inhibiting myocardial inflammation. RSC Advances. 2018;8(25):13739–46. DOI: 10.1039/c8ra00590g
- Jin B., Jiang R., Guo Y., Huang Y., Chen N., Qian C. et al. Protective effect of the total flavonoids from Caryacathayensis leaves on myocardial ischemia-reperfusion injury through anti-oxidative and anti-apoptotic activities. Int J Agric Biol. 2018;20(10):2293–300. DOI: 10.17957/IJAB/15.0780
- Yu L., Zhang W., Huang C., Liang Q., Bao H., Gong Z. et al. FoxO4 promotes myocardial ischemia-reperfusion injury: The role of oxidative stress-induced apoptosis. Am J Transl Res. 2018;10 (9):2890–900. PMID: 30323875
- Fu W., Xu H., Yu X., Lyu C., Tian Y., Guo M. et al. 20(S)-Ginsenoside Rg2 attenuates myocardial ischemia/reperfusion injury by reducing oxidative stress and inflammation: Role of SIRT1. RSC Advances. 2018;8(42):23947–62. DOI: 10.1039/c8ra02316f

- 39 Han X., Zhongbao R., Xiaofeng C., Xuehua P., Jilu Y. Implication of serum microRNA-7a/B with myocardial cell injury induced by ischemia reperfusion. *Biomed Res.* 2018;29(10):1974–8. DOI: 10.4066/biomedresearch.29-17-2915
- 40 Koçyigit A., Gulmen Ş., Kurtoglu T., Doguç D.K., Meteoglu I., Okutan H. et al. The effect of ozone treatment on remote organ myocardial injury in an aortic ischemia-reperfusion model. *Turk J Thorac Cardiovasc Surg.* 2018;26(2):207–13. DOI: 10.5606/tgkdc.dergisi.2018.15484
- 41 Qiu Z., Chen X., Yin L., Chen W., Xu Y., Jiang B. Stomatin-like protein-2 relieve myocardial ischemia/reperfusion injury by adenosine 5'-monophosphate-activated protein kinase signal pathway. *J Cell Biochem.* 2018 Oct 10 [in Press]. DOI: 10.1002/jcb.27561
- 42 Tonet E., Bernucci D., Morciano G., Campo G. Pharmacological protection of reperfusion injury in ST-segment elevation myocardial infarction. *Gone with the wind. Postepy Kardiologii Interwencyjnej.* 2018;14(1):5–8. DOI: 10.5114/aic.2018.74349
- 43 Al-Salam S., Hashmi S. Myocardial ischemia reperfusion injury: apoptotic, inflammatory and oxidative stress role of galectin-3. *Cell Physiol Biochem.* 2018;50(3):1123–39. DOI: 10.1159/000494539
- 44 Zhou L.-Y., Zhai M., Huang Y., Xu S., An T., Wang Y.-H. et al. The circular RNA ACR attenuates myocardial ischemia/reperfusion injury by suppressing autophagy via modulation of the Pink1/FAM65B pathway. *Cell Death Different.* 2018 Oct 22 [in Press]. DOI: 10.1038/s41418-018-0206-4
- 45 Zhang L., Jian L.L., Li J.Y., Jin X., Li L.Z., Zhang Y.L. et al. Possible involvement of alpha B-crystallin in the cardioprotective effect of n-butanol extract of *Potentilla anserina* L. on myocardial ischemia/reperfusion injury in rat. *Phytomedicine.* 2018 Oct 19 [in Press]. DOI: 10.1016/j.phymed.2018.10.024
- 46 Gong Z., Wen M., Cheng X. Research progress on the role of exosomes in myocardial ischemia/reperfusion injury. *Chin J Cardiol.* 2017;45(12):1112–4. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2017.12.021
- 47 Sun X., Wang W., Dai J., Jin S., Huang J., Guo C. et al. A long-term and slow-releasing hydrogen sulfide donor protects against myocardial ischemia/reperfusion injury. *Sci Rep.* 2017;14(7(1)):3541. DOI: 10.1038/s41598-017-03941-0
- 48 Binek A., Fernández-Jiménez R., Jorge I., Camafeita E., López J.A., Bagwan N. et al. Proteomic footprint of myocardial ischemia/reperfusion injury: Longitudinal study of the at-risk and remote regions in the pig model. *Sci Rep.* 2017;7(1):12343. DOI: 10.1038/s41598-017-11985-5
- 49 Díaz I., Calderón-Sánchez E., Toro R.D., Ávila-Médina J., De Rojas-De Pedro E.S., Domínguez-Rodríguez A. et al. MIR-125a, MIR-139 and MIR-324 contribute to Urocortin protection against myocardial ischemia-reperfusion injury. *Sci Rep.* 2017;7(1):8898. DOI: 10.1038/s41598-017-09198-x
- 50 Vincent A., Covinhas A., Barrère C., Gallot L., Thoumala S., Piot C. et al. Acute and long-term cardioprotective effects of the Traditional Chinese Medicine MLC901 against myocardial ischemia-reperfusion injury in mice. *Sci Rep.* 2017;7(1):14701. DOI: 10.1038/s41598-017-14822-x
- 51 Yu S.-Y., Dong B., Zhou S.-H., Tang L. LncRNA UCA1 modulates cardiomyocyte apoptosis by targeting miR-143 in myocardial ischemia-reperfusion injury. *Int J Cardiol.* 2017;247:31. DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.05.055
- 52 Zhu J.-X., Kong L.-H., Zhang C.-F., Sun N., Chang J.-R., Xu Y. Capsaicin alleviate myocardial ischemia reperfusion injury through attenuating mitochondrial oxidative stress. *J Sichuan Univer.* 2017;48(5):716–20. PMID: 29130663
- 53 Dong B., Zhou S., Yu S., Tang L. NOD-like receptor pyrin domain containing 3 inflammasome and myocardial ischemia-reperfusion injury. *J Central South Univer (Med Sci).* 2017;42(7):848–53. DOI: 10.11817/j.issn.1672-7347.2017.07.018
- 54 He Y., Zhang B., Chen Y., Jin Q., Wu J., Yan F. et al. Image-guided hydrogen gas delivery for protection from myocardial ischemia-reperfusion injury via microbubbles. *ACS Appl Mater Interfaces.* 2017;9(25):21190–9. DOI: 10.1021/acsami.7b05346
- 55 Lee Y.J., Lee D., Shin S.M., Lee J.S., Chun H.S., Quan F.-S. et al. Potential protective effects of fermented garlic extract on myocardial ischemia-reperfusion injury utilizing in vitro and ex vivo models. *J Function Foods.* 2017;33:278–85. DOI: 10.1016/j.jff.2017.03.058
- 56 Cui Y.-C., Pan C.-S., Yan L., Li L., Hu B.-H., Chang X. et al. Ginsenoside Rb1 protects against ischemia/reperfusion-induced myocardial injury via energy metabolism regulation mediated by RhoA signaling pathway. *Sci Rep.* 2017;7:44579. DOI: 10.1038/srep44579
- 57 Zheng X.-H., Liu C.-P., Hao Z.-G., Wang Y.-F., Li X.-L. Protective effect and mechanistic evaluation of linalool against acute myocardial ischemia and reperfusion injury in rats. *RSC Advances.* 2017;7(55):34473–81. DOI: 10.1039/c7ra00743d
- 58 Hadi N.R., Al-Amran F.G., Abbas M.K., Ali Hussein Y., Al-Yasiri I.K., Karkikey K. The cardioprotective potential of bosentan in myocardial ischemia reperfusion injury. *World Heart J.* 2017;9(2):155–63.
- 59 Zhao X., Zhang F., Wang Y. Proteomic analysis reveals Xuesaitong injection attenuates myocardial ischemia/reperfusion injury by elevating pyruvate dehydrogenase-mediated aerobic metabolism. *Molecular Bio Systems.* 2017;13(8):1504–11. DOI: 10.1039/c7mb00140a