

REFERENCES

1. Sovremennye predstavleniya diagnostiki i tehniciya appendicita vo vremya beremennosti / O.V. Noskova, [i dr.] // Vestnik gigieny i ephidemiologii. – 2017. – T. 21, № 3. – S. 224-226. [In Russ].
2. Novyy i staryj vzglyad na problemu ostrogo appendicita pri beremennosti (Obzor literatury) / A.G. Hasanov [i dr.] // Nauchnoe obozrenie. Medicinskie nauki. – 2016. – № 1. – S. 40-48. [In Russ].
3. Sovremennye osobennosti tehniciya ostrogo appendicita pri beremennosti / N.L. Reva, YU.V. Popova, S.V. Hlybova // Vyatskij medicinskij vestnik. – 2015. – № 3. – S. 8-13. [In Russ].
4. Latest Considerations in Diagnosis and Treatment of Appendicitis During Pregnancy / Lotfipour [et al.] // Clinical Practice and Cases in Emergency Medicine. – 2018. – Vol 2, № 2. – P.112-115.
5. Bhandari, T. R. Acute Appendicitis in Pregnancy and the Developing World / T. R. Bhandari, S. Shahi, S. Acharya // Int. Scholarly Research Notices. – 2017. – Vol. 2017. – P.1-5.
6. Diagnosticheskiy algoritm pri ostrom appendicite u beremennyh / S.V. Dobrokvashin [i dr.] // Vestnik sovremennoj klinicheskoy mediciny. – 2013. – T.6, № 5. – S. 83-85.
7. Appendicitis in pregnancy: Difficulties in diagnosis and management. Guidance for the emergency general surgeon: A systematic review / A. Tase [et al.] // Int. J. of Surgery Open – 2017. – Vol. 6. – P. 5-11.
8. Shajmardanov R.SH. Ostrij appendicit u beremennyh / R.SH. SHajmardanov, R.F. Gumarov // Prakt. med. – 2011. – № 6. – S. 53-57. [In Russ].
9. Shajramardanov, R.SH. Instrumental'nye metody issledovaniya v diagnostike ostrogo appendicita u beremennyh / R.SH. Shajmardanov, R.F. Gumarov // Kazanskij med. zhurnal. – 2010. – T. 91, № 5. – S. 622-625. [In Russ].
10. Appendicitis in pregnancy: presentation, management and Complications / A. Davoodabadi [et al.] // Zahedan J. Res. Med. Sci. – 2016. – Vol. 18, № 7. e7557.
11. Beremennost' i ostrij appendicit / A.N. Strizhakov [i dr.] // Vestnik hirurgicheskoy gastroenterologii. – 2010. – № 3. – S. 4-16. [In Russ].
12. Differential diagnoses of magnetic resonance imaging for suspected acute appendicitis in pregnant patients / Jung [et al.] // World J. Emerg. Med. – 2018. Vol 9, № 1. – P. 26-32.
13. Ibadil'din, A.S. Algoritm diagnostiki i lecheniya «ostrogo zhivota» u beremennyh / A.S. Ibadil'din, G.I. SHarunov // Vestnik KazNMU. – 2015. – № 1. – S. 190-192. [In Russ].
14. The diagnostic performance of ultrasound for acute appendicitis in pregnant and young nonpregnant women: A case-control study / L. Segev [et al.] // Int. J. of Surgery. – 2016. – Vol. 34. – P. 81-85.
15. Appendicitis during Pregnancy: The Clinical Experience of a Secondary Hospital / Soo Jung Jung [et al.] // J. Korean Soc. Coloproctol. – 2012. – Vol. 28, №3. – P. 152-159.
16. Acute Appendicitis during Pregnancy; Results of a Cohort Study in a Single Iranian Center/ S. Bazdar [et al.] // Bull Emerg Trauma – 2018. – Vol. 6, № 2. – P. 122-127.
17. Franca Neto, A.H. Acute appendicitis in pregnancy: literature review / A.H. Franca Neto, M.M. Ramos do Amorm, B.M.S. Virgolina Nobrega // Rev. Assoc. Med. Bras. – 2015. – Vol. 61, № 2. – P. 170-177.
18. Appendicitis in Pregnancy / Patricia A. [et al.] // J. Am. Board. Fam. Med. November. – 2006. – Vol. 19, № 6. – P. 621-626.
19. Kulavskij, V.A. Predmenstrual'nyj Sindrom (PMS). Predmenstrual'noe disforicheskoe rasstrojstvo (PMDR): Metodicheskie rekomendacii / V.A. Kulavskij, E.V. Kulavskij, A.M. Ziganshin. – Ufa: FGBOU VO BGMU Minzdrava Rossii, 2018. – 72 s. [In Russ].
20. Kulavskij, V.A. Nesostoyatel'nost' myshc tazovogo dna / V.A. Kulavskij, A.M. Ziganshin, E.V. Kulavskij // Mat' i ditya v Kuzbasse. – 2012. – T.50, № 3. – S. 8-14. [In Russ].
21. Tetsunori Ikegami. One Appendix, Two Different Pains / Tetsunori Ikegami, Akira Kuriyama // the American J. of Medicine. – April 2016. – Vol.129, № 4. – P.11-12.
22. Research Article Appendicitis in pregnancy: management / S. V. S. Mohan [et al.] // Int. J. Res. Med. Sci. – 2014. – Vol. 2, № 2. – P. 532-535.
23. Acute Appendicitis in Pregnant Women / Türkan [et al.] // Clin. Invest. Med. – 2016. – Vol. 39, № 6. – P. S159-163.
24. Kulavskij, V.A. Laparoskopiya v diagnostike i lechenii zhenskogo besplodiya: uchebnoe posobie / V.A. Kulavskij, A.M. Ziganshin, E.V. Kulavskij. – Ufa: Izd-vo FGBOU VO BGMU MZ RF, 2016. – 100 s. [In Russ].
25. Kulavskij, V.A. Mediko-social'nye problemy prezhddevremennyh rodov u devochek podrostkov / V.A. Kulavskij, A.M. Ziganshin, E.V. Kulavskij. // Mat' i ditya v Kuzbasse. – 2014. – T. 58, № 3. – S. 47-50. [In Russ].
26. Kulavskij, V.A. Beremennost' i ostrij appendicit: uchebnoe posobie / V.A. Kulavskij, M.A. Nartajlakov, E.V. Kulavskij. – Ufa: Izd-vo GBOU VPO BGMU Minzdravsocrazvitiya Rossii, 2011. – 103 s. [In Russ].

УДК 616-01/9:616.1
© Коллектив авторов, 2019

Т.А. Ягудин^{1,2}, А.Т. Шабанова¹, В.Ш. Ишметов¹, Hong-Yu. Liu²
**ВЛИЯНИЕ ИШЕМИЧЕСКОГО КОНДИЦИОНИРОВАНИЯ
НА СОКРАТИТЕЛЬНУЮ ФУНКЦИЮ МИОКАРДА
ПРИ ИШЕМИЧЕСКОМ И РЕПЕРФУЗИОННОМ ПОВРЕЖДЕНИЯХ МИОКАРДА**

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

²Харбинский медицинский университет, г. Харбин

В данной статье представлен литературный обзор, посвященный ишемическому кондиционированию и его влиянию на сократительную функцию миокарда при ишемии/реперфузии (И/Р). Ишемическое кондиционирование вызывает кардиопротекцию, поэтому окончательный размер зоны инфаркта после миокардиальной ишемии значительно меньше. Однако имеет ли ишемическое кондиционирование благоприятное воздействие на сократительную функцию миокарда после ишемии/реперфузии, остается не известным. На сегодняшний день исследования *ex vivo* показали, что ишемическое кондиционирование улучшает реполяризацию изолированной сосочковой мышцы желудочка или трабекулы предсердия после моделируемой ишемии. Но, как было выявлено, результаты научных изысканий на животных не соответствуют результатам исследований на пациентах, перенесших плановую операцию на сердце и нередко являются противоречивыми. Ишемическое кондиционирование на субклеточном уровне улучшает энергетический метаболизм, сохраняет митохондриальное дыхание, продукцию аденозинтрифосфата (АТФ) и Ca²⁺ – гомеостаза в изолированных митохондриях миокарда. Ишемическое кондиционирование также представляет пост-трансляционные модификации белков сократительного аппарата мио-

карда. Однако отдаленные результаты и положительные эффекты ишемического кондиционирования на сократительную функцию миокарда на сегодняшний день сомнительны и нуждаются в дальнейшем изучении.

Ключевые слова: ишемическое кондиционирование миокарда, сократительная функция, ишемическое/реперфузионное повреждение.

T.A. Yagudin, A.T. Shabanova, V.Sh. Ishmetov, Hong-Yu. Liu
**THE EFFECT OF ISCHEMIC CONDITIONING
 ON THE CONTRACTILE FUNCTION OF THE MYOCARDIUM
 IN ISCHEMIC AND REPERFUSION MYOCARDIAL INJURY**

The article presents a literature review on ischemic conditioning and its influence on myocardial contractile function in ischemia/reperfusion. Ischemic conditioning causes cardioprotection; the final size of the infarction zone after myocardial ischemia is much smaller. However, whether ischemic conditioning has a beneficial effect on myocardial contractility after ischemia/reperfusion remains unknown. To date, ex vivo studies have shown that ischemic conditioning improves contractile recovery of isolated ventricular papillary muscle or atrial trabecula after simulated ischemia. Nevertheless, as it was found, the results of animal studies do not match the results of studies on patients undergoing elective heart surgery, and ultimately are contradictory. Ischemic conditioning at the subcellular level improves energy metabolism, preserves mitochondrial respiration, adenosine triphosphate (ATP) production, and Ca^{2+} homeostasis in isolated myocardial mitochondria. Ischemic conditioning represents a post-translational modification of proteins of the contractile apparatus of the myocardium. However, the long-term results and positive effects of ischemic conditioning on myocardial contractile function are doubtful today and need further study.

Key words: ischemic conditioning of the myocardium, contractile function, ischemic/reperfusion injury.

После перенесенного инфаркта миокарда окончательный размер зоны поражения миокарда определяет изменения функций левого желудочка (ЛЖ), ремоделирование и дальнейшую тактику лечения больных [1]. Диагностика и лечение инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST улучшились за последние несколько десятилетий, однако риск развития сердечной недостаточности остается стабильно высоким [2]. Смерть кардиомиоцитов влечет за собой миокардиальную дисфункцию и в более долгосрочной перспективе ремоделирование ЛЖ. Все это является основными причинами сердечной недостаточности после инфаркта миокарда [3]. Миокард может переносить 20- – 40-минутные периоды тяжелой ишемии без потери кардиомиоцитов [4], а уцелевшие кардиомиоциты развивают постишемическую сократительную дисфункцию. Такая дисфункция может быть обратимой и включает гибернацию миокарда, которая развивается в течение кратковременной (от минут до часов) или повторяющейся (от нескольких дней до недели) ишемии, и полностью обратимой при реваскуляризации [3]. Гибернация миокарда определяет связь между снижением коронарного кровоснабжения и сократительной дисфункцией миокарда [5]. Такая адаптация к ишемии сохраняет целостность и жизнеспособность миокарда [6]. У больных возникает хроническая гибернация миокарда при нестабильной и стабильной стенокардии, остром инфаркте миокарда, дисфункции ЛЖ и застойной сердечной недостаточности [4]. Обратимая сократительная дисфункция миокарда может также развиваться при реперфузии, когда кровоток полностью или почти полностью восстанавливается, это называется «оглушением» миокарда [6]. Своевременная реперфузия является обяза-

тельной процедурой для спасения ишемизированного миокарда от инфаркта, но реперфузия несет в себе и обратный эффект – реперфузионное повреждение миокарда. Постишемическая сократительная дисфункция жизнеспособного миокарда требует несколько часов или дней для восстановления [7]. В свою очередь «оглушение» миокарда происходит после тотального И/Р-повреждения (например, при остановке сердца, во время кардиохирургической операции) или регионарного И/Р-повреждения (например, чрескожное коронарное вмешательство, тромболизис, нестабильная стенокардия или стенокардия, вызванные стрессом или физической нагрузкой). Взаимосвязь между регионарным кровотоком миокарда и функцией во время гибернации и «оглушения» миокарда подробно описал Г. Хеуш, 2013 [8].

При обратимой сократительной дисфункции миокарда происходит нарушение основной функции кардиомиоцитов, но, спустя определенный период времени, все восстанавливается [9]. Механизмы обратимой сократительной дисфункции миокарда заключаются в нарушении обмена кальция (Ca^{2+}) в кардиомиоцитах. Они которые включают в себя снижение реактивности к Ca^{2+} , перегрузки внутриклеточным Ca^{2+} и нарушение процессов возбуждения. Механизмы обратимой сократительной дисфункции миокарда приводят к дисфункции сокращения саркоплазматического ретикулула (СР) [6]. Различают структурные изменения миофиламента, биохимические модификации и деградацию белков миофиламента, таких как тропонин I, изменяющий Ca^{2+} – реактивность [10]. В моделировании гибернации миокарда на свиньях наблюдалось снижение саркомера с устойчивым и умеренным снижением регионарного

коронарного кровотока в течение 24 ч [11]. Экспертиза биопсии у пациентов с гибернацией миокарда показала снижение экспрессии и дезорганизации миофиламентных белков актина, миозина и титина [10]. В моделировании хронической гибернации на свиньях было обнаружено понижение регуляции митохондриальных белков, которые участвуют в цикле преобразования лимонной кислоты и цепи перехода электронов (комплексы I–V), поэтому происходит ограничение потребления митохондриями кислорода [12].

Если ишемия миокарда длится более 20–40 минут, то наступает некроз и сократительная функция нарушается, миокард становится необратимо поврежденным [5]. Проницаемость щелевых контактов во время ишемии между кардиомиоцитами ослабляется, а во время реперфузии щелевые контакты вызывают гиперсокращение кардиомиоцитов, что способствует сужению зоны некроза [13]. Более того, количество щелевых контактов в неишемизированных участках миокарда уменьшается, и их распределение нарушается [14].

И/Р-повреждение также вызывает воспалительный ответ, который приводит к дисфункции ЛЖ. Выраженная экспрессия медиаторов воспаления, включая цитокины и хемокины, и воспалительная инфильтрация клеток в области инфаркта способствуют образованию рубцов и ремоделированию ЛЖ [15]. Образование рубцов опосредовано пролиферацией, миграцией и дифференциацией в миофибробласты, которые синтезируют и секретируют внеклеточные матричные белки [15]. Фиброзная ткань распространяется в отдаленные зоны инфаркта и способствует изменению комплаенса желудочков и повышению их ригидности [16], что приводит к дисфункции ЛЖ как инфарктного, так и удаленного миокарда [16].

Ишемическое кондиционирование

Ишемическое кондиционирование представляет краткие повторные эпизоды И/Р, происходящие в области сердца, тканях или органах, удаленных от сердца (дистанционное ишемическое кондиционирование), вызывая кардиопротекцию и уменьшая И/Р-повреждение. Это было доказано не только на моделях экспериментальных животных, но также и на пациентах [17]. Ишемическое пре-кондиционирование представляет собой быстро повторяющиеся кратковременные эпизоды И/Р непосредственно перед и во время продолжительной ишемии, а эффект посткондиционирования относится к кондиционированию, проведенному сразу в момент нача-

ла реперфузии [18]. В то время как локальное ишемическое кондиционирование применяется только как ишемическое пре- и посткондиционирование. Дистанционное ишемическое кондиционирование включает ишемическое пре- или посткондиционирование [19]. Дистанционное ишемическое кондиционирование легко применимо в клинической практике, оно производится по мере повторяющегося надувания и раздувания манжеты для измерения кровяного давления, зафиксированного на конечности [20]. Несколько доказательных исследований показали, что дистанционное ишемическое кондиционирование уменьшает размер зоны повреждения миокарда [19]. Выяснилось, что ишемическое кондиционирование уменьшает И/Р-повреждение в большинстве случаев, но не во всех исследованиях у пациентов с острым инфарктом миокарда, которым была выполнена операция на сердце. Единичные исследования показывают улучшение клинических результатов, а именно, значительное уменьшение всех причин смертности пациентов после ишемического кондиционирования [20]. На сегодняшний день первое перспективное исследование по дистанционному ишемическому кондиционированию у больных с острым инфарктом миокарда показало заметное улучшение клинических результатов (сердечная смерть и госпитализация) в течение 12 месяцев минимального периода наблюдения [21].

Влияние ишемического кондиционирования на сократительную функцию миокарда

В исследованиях *ex vivo* модель изолированных папиллярных мышц желудочков на животных или трабекулы предсердий у пациентов, а также ишемическое пре- или посткондиционирование могут быть смоделированы краткими и повторяющимися изменениями свободного от глюкозы гипоксического буфера с уменьшением pH и использованием газов с 95% H_2 /5% CO_2 для реоксигенации до или после ишемии. Начавшиеся изометрические сокращения определяются как измерения сократительной функции в период смоделированной ишемии, а также до и после нее [22]. Сократительная функция изолированных папиллярных мышц, изучаемая на крысах, кроликах и морских свинках, была улучшена с помощью пре-кондиционирования *ex vivo* или дистанционного ишемического пре-кондиционирования, проводимого на задних конечностях *in vivo* до забора тканей [22]. Трабекулы правого предсердия, выделенные из ушка правого предсердия пациентов, пере-

несших плановое аортокоронарное шунтирование, а также полученные при исследовании ишемического кондиционирования, смоделированного *ex vivo*, пре- (4-минутная моделируемая ишемия с последующей 16-минутной реоксигенацией) или посткондиционированием (4 цикла 30 или 60 с имитированной ишемии/реоксигенации) привели к улучшению сократительной функции после устойчивой 90-минутной ишемии. Несмотря на общедоступность исследований на образцах желудочков у пациентов, трабекулы предсердий оказались независимым критерием сократительной функции желудочков. В действительности основная сократительная сила в трабекулах правого предсердия была меньше, чем в правом желудочке, и аналог простаглицина увеличил сократительную силу трабекул правого предсердия и не оказал влияния на силу сокращения правого желудочка, выделенного у свиней [23]. Кроме того, было выявлено различное возбуждение-сокращение кардиомиоцитов между предсердиями и желудочками в экспериментах у свиней и грызунов [24].

В изолированных моделях перфузированного сердца сократительную функцию миокарда можно оценить с помощью конечного диастолического давления ЛЖ (КДДЛЖ) и давления в полости ЛЖ (ДПЛЖ). Были произведены исследования на изолированном сердце крыс с использованием локального ишемического прекодиционирования (1-, 2- или 3-мя циклами 3-х или 5-минутной тотальной И/Р до 30-45-минутной ишемии). Было выявлено улучшение постишемической диастолической функции ЛЖ по снижению КДДЛЖ и улучшению восстановления ДПЛЖ [25]. Отдаленные результаты (на 7-й день после *in vivo* И/Р) показывают, что ДПЛЖ восстанавливается лучше путем локального ишемического прекодиционирования, но не посткондиционирования [20]. Эти данные показывают разницу между ишемическим пре- и посткондиционированием, действующими на восстановительную функцию. В экспериментах на мышцах с дистанционным ишемическим прекодиционированием – 6 циклов по 5 минут И/Р на обеих задних конечностях за 24 ч до ишемии [21] и 4 цикла по 5 минут И/Р у крыс на одной конечности непосредственно перед 30-40 минутами тотальной ишемии на изолированном сердце, было показано улучшение диастолической функции ЛЖ путем снижения КДДЛЖ и улучшения восстановления ДПЛЖ. Предварительное лечение с использованием диализата плазмы от здоровых людей или кроликов заметно улучшило пока-

затели ДПЛЖ и КДДЛЖ в изолированных перфузионных сердцах мышей и кроликов [25] с тотальной И/Р. Происходят улучшение функции ЛЖ и уменьшение зоны инфаркта в изолированных перфузионных сердцах мышей, крыс и кроликов [26]. Однако изолированное сердце не является подходящей моделью для изучения последствий ишемического прекодиционирования на «оглушенном» миокарде. «Оглушенный» миокард был обнаружен в изолированном перфузируемом сердце крысы после 20-минутной ишемии [27]. В исследовании «оглушенного» миокарда на 60-й минуте реперфузии было обнаружено достижение максимума сердечного выброса в 85% случаев [28]. Но в изолированной модели сердца происходит ухудшение как сократительной и хронотропной функций, так и сердечного выброса, который снижается на 5-10% в час [28].

Модели *in vivo* показывают противоречивые результаты относительно эффекта ишемического кондиционирования на сократительную функцию миокарда. Данные исследования проводились на моделях, где происходило «оглушение» миокарда. Локальное ишемическое прекодиционирование левой нисходящей коронарной артерии в эксперименте на овцах (6 циклов по 5 минут И/Р до 12-минутной длительной ишемии) или кроликах (1 минута ишемии и 6 минут реперфузии перед 10 минутами длительной ишемии) показало снижение «оглушения» миокарда при реперфузии [29]. В исследованиях на овцах зона ишемии была меньше на 20% относительно массы ЛЖ как в контрольной, так и в ишемическо-прекодиционированной группе, и в них не был зарегистрирован инфаркт миокарда [30]. Что касается «оглушения» миокарда, то ишемический период в данной модели был слишком короткий (12 минут) и не вызывал инфаркт миокарда [31]. Следовательно, можно предположить, что снижение «оглушения» миокарда было независимо от уменьшения размера инфаркта в этой модели. Однако локальное ишемическое прекодиционирование левой нисходящей коронарной артерии у собак (2,5/5 мин ишемии и 5 мин реперфузии) и свиней (2 цикла 5 мин И/Р), произведенное до 15-минутной ишемии, не улучшило зону «оглушенного» миокарда во время реперфузии и не было доказательств инфаркта миокарда в этих моделях как в контрольной, так и ишемическо-прекодиционированной группе [31]. В различия между этими моделями входят видовые различия, устойчивый ишемический период, а также

количество и повторение циклов ишемического preconditionирования. Все это объясняет несоответствия в последствиях ишемического preconditionирования на «оглушенный» миокард [32]. Важно отметить, что у пациентов, перенесших плановое чрескожное коронарное вмешательство, локальное ишемическое preconditionирование вызывало кардиопротекцию вопреки постишемической диастолической дисфункции ЛЖ [33]. Несмотря на это, удаленное ишемическое preconditionирование не улучшило ишемическую дисфункцию ЛЖ при реперфузии пациентов, перенесших плановое чрескожное коронарное вмешательство [34]. Но в обоих исследованиях не было четких доказательств того, что ишемическое preconditionирование было кардиопротекторным [33]. В одном исследовании 60% пациентам проводили дистанционное ишемическое preconditionирование, которое увеличивало тропонин I, в то время как другое исследование не выявило наличия биомаркеров миокардиального повреждения (также были использованы и другие методы регистрации размера инфаркта с такими же результатами) [32].

В исследованиях *in vivo* (в изолированных сосочковых мышцах и трабекулах предсердий) невозможно точно определить, является ли улучшение сократительной функции миокарда прямым следствием ишемического кондиционирования или следствием улучшения жизнеспособности миокарда, связанного с уменьшением И/Р-повреждения. Например, отрицательная корреляция между размером инфаркта и постишемическим ДПЛЖ в моделях тотальной ишемии изолированных перфузированных сердец кроликов показала, что улучшение ДПЛЖ было обусловлено только уменьшением размера инфаркта при ишемическом preconditionировании и не обусловлено прямым влиянием на сократительную функцию миокарда [35].

Эффекты ишемического кондиционирования на субклеточном уровне

Существуют доказательства, свидетельствующие о прямом эффекте сократительной функции миокарда независимо от размера инфаркта. Основные сигнальные пути механизма взаимодействия на сегодняшний день остаются не совсем понятными. Различные экспериментальные модели показывают, что миокардиальный сигнальный путь локального и дистанционного ишемического кондиционирования аналогичны, но, по-видимому, видоспецифичны [20]. Независимо от включения миокардиальных сигнальных путей мито-

хондрии выступают заключительным эффектом в кардиопротекторной стратегии во всех экспериментах. Ишемическое кондиционирование сохраняет митохондриальное дыхание и, соответственно, продукцию АТФ, тем самым улучшается Ca^{2+} гомеостаз. Изменения митохондриальной функции улучшают не только сократительную функцию миокарда, но и жизнеспособность кардиомиоцитов [36]. В дополнение к митохондриальной функции ишемическое кондиционирование через миокардиальный сигнальный путь вызывает посттрансляционные модификации и изменения экспрессии белков сократительного аппарата и, соответственно, также происходят изменения в сократительной функции миокарда. Посттрансляционные модификации белков вызывают острые изменения в механизмах белковой функции, тогда как изменения экспрессии белка, скорее всего, связаны с отдаленными результатами. Поэтому мы рассматриваем эффекты ишемического кондиционирования на энергетический метаболизм кардиомиоцитов, изменения в Ca^{2+} гомеостазе и продукции активных форм кислорода (АФК) как неотъемлемые части в механизме сократительной функции миокарда.

Энергетический обмен, Ca^{2+} гомеостаз и окислительный стресс

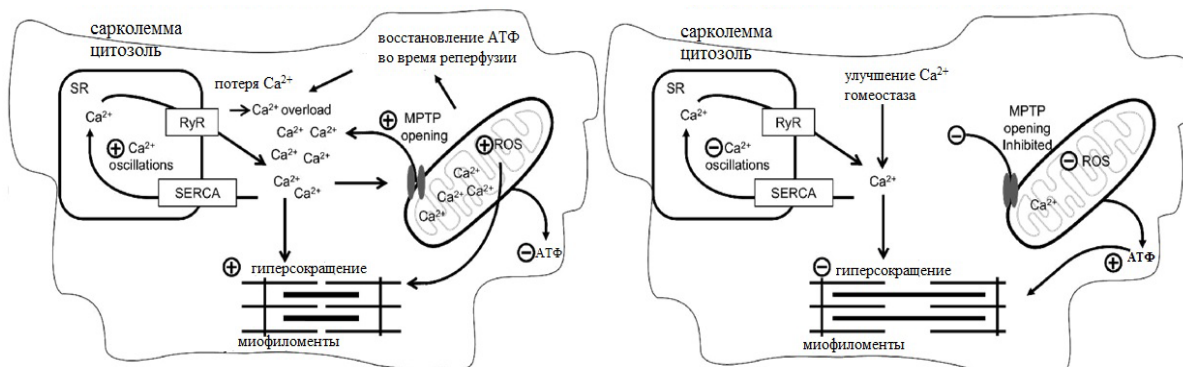
Во время И/Р АТФ является важным звеном для поддержания сократительной функции миокарда и более 95% АТФ генерируется с помощью митохондриального окислительного фосфорилирования в нормоксических условиях [37]. Сократительный аппарат миокарда включает в себя тонкие белковые нити, актин, тропомиозин и тропонины, а также толстые белковые нити, такие как тонкие цепи миозина 1 и 2 (регулирующая «легкая» цепь). Во время миокардиального сокращения происходит распад АТФ [38]. Ca^{2+} распространяется через цитозольный приток и выходит через риадин-чувствительный канал (рианодинотворный рецептор, RyR) сократительного аппарата, чтобы вызвать сокращение путем активации актин-миозинового взаимодействия [38]. Во время расслабления миокарда Ca^{2+} быстро выходит из цитозоля посредством АТФ-зависимого механизма.

И/Р приводит к повреждению митохондрий, что способствует нарушению энергетического обмена кардиомиоцитов и сократительной дисфункции [39]. Недостаточность коронарного кровоснабжения во время ишемии приводит к низкому уровню кислорода и питательных веществ (глюкозы и жирных кислот), поставляемых к кардиомиоцитам и

субклеточным митохондриям. Снижение кислорода нарушает окислительное фосфорилирование в митохондриальной дыхательной цепи, что приводит к восстановлению высокоэнергетических фосфатов, а именно, АТФ и фосфокреатина [40]. Уровень АТФ в клетках истощается, и он синтезируется в основном за счет анаэробного гликолиза, который также приводит к снижению накопления никотинамидадениндинуклеотида (НАДН)[56]. Цитозольный Ca^{2+} и Na^+ и митохондриальный Ca^{2+} приводят к перегрузке, и использование имеющегося Ca^{2+} для сократительной функции миокарда становится недостаточным [41]. Реперфузия восстанавливает доставку кислорода, а также дыхательную активность митохондрий. Синтез АТФ частично восстанавливается [42]. Фосфокреатин восстанавливается быстрее в сравнении с АТФ [41]. Однако в исследованиях на крысах восстановление во время реперфузии синтеза АТФ способствовало гиперсокращению изолированных кардиомиоцитов [40]. Доступные АТФ вызывают Ca^{2+} -окисляцию. Ca^{2+} поглощается саркоплазматическим ретикулом через саркоплазматические Ca^{2+} -АТФазы (SERCA) и происходит высвобождение Ca^{2+} через ри-

дин-чувствительный канал, что приводит к накоплению Ca^{2+} в митохондриях, изолированных кардиомиоцитов крыс [40], к гиперсокращению и открытию митохондриальных пор (МРТР) изолированных кардиомиоцитов крыс [41]. В качестве альтернативы, другие исследования показали, что вторичное открытие МРТР приводит к выпуску Ca^{2+} из митохондрий в цитозоль, где может быть вызвана гиперконтрактура кардиомиоцитов крыс (рис. 1а). И/Р-повреждение было также связано с уменьшением количества Ca^{2+} в экспериментах на изолированных сердцах морских свинок [39].

Реперфузия связана с повышенным образованием активных форм кислорода (АФК) в клетках. В одном из исследований, проводимых на крысах, было выявлено, что АФК продуцируются митохондриями в изолированных кардиомиоцитах после И/Р [41]. АФК напрямую вызывают гиперсокращения в кардиомиоцитах взрослых кроликов и крыс. Лечение антиоксидантами предотвращает образование АФК, гиперсокращение и открытие МРТР при реперфузии (рис. 1а). Доказано, что клеточные АФК, гиперсокращения и открытие МРТР способствуют реперфузионной гибели кардиомиоцитов [38].



а б

Рис. 1. Ключевые сигнальные шаги на субклеточном уровне, влияющие на кратковременную сократительную функцию миокарда при ишемии и реперфузии без (а) и с (б) ишемическим кондиционированием. (+) обозначает увеличение; (–) обозначает уменьшение; АТФ – аденозин трифосфат; Ca^{2+} – кальций; И/Р-ишемия/реперфузия, МРТР – митохондриальная переходная пора проницаемости; АФК(ROS)-активные формы кислорода; RyR – риадиноновый рецептор; SERCA – саркоплазматический/эндоплазматический ретикулум Ca^{2+} – АТФазы; CP – саркоплазматический ретикулум [61]

Ишемия/реперфузия и ишемическое кондиционирование

Независимо от способа воздействия (локальное или удаленное ишемическое кондиционирование) активизируется внутриклеточный сигнальный каскад, и трансдукция ишемического кондиционирования приходится на митохондрии [20]. Локальное и удаленное ишемическое пре- и посткондиционирование сохраняет митохондриальное дыхание, продукцию АТФ и мембранный потенциал митохондрий непосредственно после прове-

дения кондиционирования, что было доказано в экспериментах на ушке правого предсердия у пациентов и при реперфузии сердца крыс и свиней [42]. Уменьшение размера инфаркта сопровождается сохранением митохондриального дыхания и продукции АТФ в изолированных перфузированных сердцах крыс, подвергнутых тотальной И/Р и леченных с помощью диализата, выделенного из свиней, получавших дистантное ишемическое пре-кондиционирование [21]. Уменьшение размера инфаркта сопровождается также сохране-

нием мембранного потенциала митохондрий в изолированных перфузируемых сердцах крыс, которым проводили дистанционное ишемическое preconditionирование [43]. У пациентов, перенесших кардиохирургические операции, дистанционное ишемическое preconditionирование сохраняло митохондриальное дыхание *in situ*, выявленное при биопсии ЛЖ и придатков правого предсердия [42]. Фосфокреатин участвует в транспортировке АТФ из митохондрий в АТФазы, то есть в места утилизации в цитозоле [39]. АТФ, вырабатываемый митохондриями, генерирует аденозиндифосфат (АДФ) и фосфокреатин с помощью реакции, катализируемой креатинкиназой. Затем они поступают в цитозоль для генерации АТФ и креатина [43]. Ишемическое preconditionирование в экспериментах на сердцах крыс показывает более высокий уровень фосфокреатина при реперфузии [38]. Экзогенный фосфокреатин, обнаруживаемый у крыс, оказывал положительный эффект во время ишемии восстановлением уровня АТФ [43]. Ишемическое preconditionирование в изолированных перфузированных сердцах крыс улучшило жизнеспособность кардиомиоцитов, которые впоследствии были выделены из тканей [39]. Локальное и удаленное ишемическое preconditionирование улучшает Ca^{2+} -гомеостаз, вызывает открытие МРТР и уменьшает гиперсокращение в митохондриях или кардиомиоцитах в экспериментах на изолированных сердцах крыс или кроликов [39] (рис.16). Локальное и удаленное ишемическое кондиционирование ассоциировалось со снижением продукции АФК в митохондриях. Вызванные АФК гиперсокращения и открытие МРТР могут также и ослабевать благодаря ишемическому кондиционированию (рис.16). Митохондриальная функция направлена на правильное сокращение кардиомиоцита, что было доказано в экспериментах на ушке правого предсердия у пациентов [43].

Влияние ишемического кондиционирования на сократительные белки кардиомиоцитов

Миокардиальное И/Р-повреждение вызывает многочисленные адаптационные изменения в выживших кардиомиоцитах, и таким образом запускается каскад ремоделирования, который приводит к сердечной недостаточности. Ранние процессы ремоделирования включают посттрансляционную модификацию и ускоренную деградацию белков, участвующих в сократительной функции миокарда [44]. Эти процессы вызваны окислительным стрессом, который показывает изменения ак-

тивности многочисленных чувствительных окислительно-восстановительных киназ и фосфатаз [45]. Потенциально окисленные белки в тканях миокарда включают актин, тропомиозин и миозин [45]. Окислительный стресс способствует возникновению инфаркта в удаленных участках миокарда с И/Р повреждением [46]. Существуют различные посттрансляционные модификации и изменения в скорости транскрипции сократительных белков в ответ на ишемическое кондиционирование [44]. Протеинкиназы и фосфатазы катализируют самые частые модификации протеина: обратимое, а также короткого действия фосфорилирование специфических аминокислот, в частности Ser (серин), Thr (треонин) и Tyr (тирозин). Регуляция процесса фосфорилирования белка является главным механизмом в изменении его биологической активности [46].

Сердечный миозин, связывающий белок С (сMyBPc), относится к толстым нитям белка (рис.2), который может регулировать образование поперечных мостов посредством динамического фосфорилирования, протеинкиназой А, протеинкиназой С и Ca^{2+} -кальмодулинактивированной киназой. Все это указывает на то, что фосфорилирование сMyBPc является главным модулятором в сократительной функции миокарда. После И/Р-повреждения тотальное фосфорилирование гена сMyBPc уменьшается и приводит к расщеплению его сMyBPc, которое связано с разрушением толстых нитей, уменьшением в поперечных мостиках актомиозина и сократительной дисфункцией [47]. Трансгенные мыши с миокардиально-специфической экспрессией и мутацией гена сMyBPc, который имитирует конструктивное фосфорилирование, оказались устойчивыми к И/Р-повреждению [47]. В сердцах трансгенных мышей с нефосфорилируемым геном сMyBPc развиваются сократительная дисфункция и сердечная недостаточность [48]. «Оглушение» миокарда, изучаемое *in vivo* на крысе, было связано с повышением фосфорилирования гена сMyBPc, который был устранен с помощью ишемического preconditionирования [46]. Было предположено, что понижение фосфорилирования гена сMyBPc путем ишемического preconditionирования может играть главную роль в кардиопротекции [46]. Однако, эти результаты представляют базовый уровень фосфорилирования гена сMyBPc, который считается необходимым для поддержания направления толстых филаментов, динамической регуляции и сократительного механизма. Фосфорилирование гена сMyBPc связано с умень-

шением зоны инфаркта и релаксации миокарда у мышей [49]. В изолированных перфузированных сердцах крыс ишемическое preconditioning способствовало повышению регуляции экспрессии гена cMyBPc по сравнению с И/Р [10]. Влияние повышения регуляции экспрессии генов cMyBPc на сократительную функцию миокарда при ишемиче-

ском preconditioning не ясно и вероятно связано с отдаленными результатами. Есть доказательства того, что ишемическое preconditioning вызывает дефосфорилирование гена cMyBPc и увеличивает его экспрессию. Однако точная роль ишемического preconditioning нуждается в дальнейшем изучении.

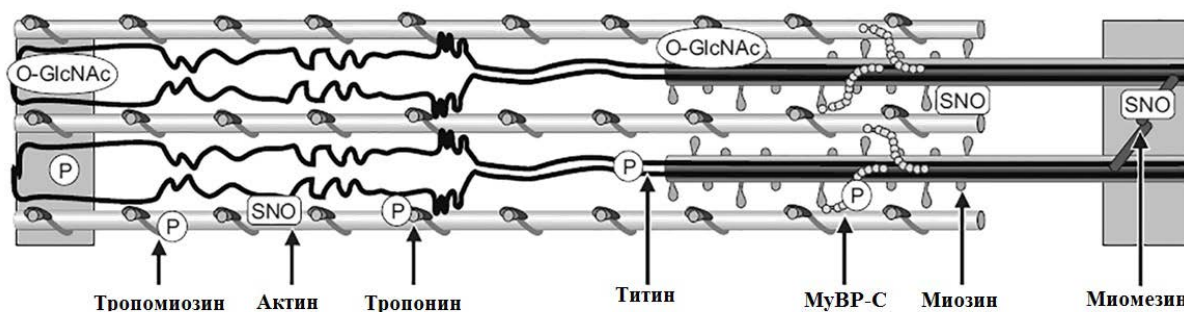


Рис. 2. Посттрансляционные изменения ишемического preconditioning белков в саркомере кардиомиоцитов. Z-диск определяет боковые границы саркомера. Комплекс тропонина состоит из 3-х белковых субъединиц: Ca^{2+} -связывающего тропонина C, актомиозина АТФ ингибиторного тропонина I и тропомиозинсвязывающего тропонина T. Дистанционное ишемическое preconditioning связано с фосфорилированием тропонина I, тропомиозина и некоторых протеинов Z-диска. Уменьшение фосфорилирования сердечного миозинсвязывающего белка протеина C (cMyBPc) происходит в ответ на ишемическое preconditioning. cMyBPc-сердечный миозинсвязывающий белок C; P – фосфорилирование; SNO – S-нитросилирование; TnC – тропонин C; TnI – тропонин I; TnT – тропонин T; O-GlcNAc – O-связанные бета-N-ацетилглюкозамин гликозилированные белки [61]

Z-диск саркомера (рис. 2) играет важную роль в механическом восприятии и трансдукции. Он обеспечивает молекулярное соединение t-трубчатой системы и саркоплазматического ретикула [50]. Сигнальные молекулы, такие как протеинкиназа A и протеинкиназа C эпсилон, преимущественно локализованы на Z-дисках [51], что может увеличить вероятность передачи вызванных ишемических изменений сократительного аппарата. Фосфопротеомный анализ доказывает, что удаленное ишемическое preconditioning связано с повышенным фосфорилированием белков Z-диска, в том числе миозина 2, обскурина и миопалладина [42]. Однако функциональные последствия этих модификаций сократительной функции миокарда и возможная роль Z-диска в кардиопротекции в настоящее время неизвестны.

Тропонин I (TnI) (рис. 2) является ключевым регулятором сокращения и релаксации, и увеличение фосфорилирования TnI ускоряет релаксацию миокарда [52]. После поступления миозина происходит блокирование взаимодействия миофиламента во время релаксации. Тропомиозин также играет центральную роль как в сокращении, так и в релаксации. Фосфорилирование тропомиозина усиливает активацию актина и миозина S-1 АТФазы. В то время как депрессия фосфорилирования тропомиозина связана с нарушениями функции

миофиламента и снижением фракции выброса миокарда [31]. Было доказано, что фосфорилирование тропомиозина является компенсаторным механизмом усиления сократительной функции миокарда в период окислительного стресса при нарушении функции миозина [53]. Удаленное ишемическое preconditioning, проводимое на сердцах мышиней, было связано с повышением фосфорилирования TnI и тропомиозина – 2 (рис. 2).

В экспериментах на свиньях использовалось удаленное ишемическое preconditioning, которое повышало фосфорилирование белков, участвующих в сократительной функции миокарда [54].

При длительной ишемии и реперфузии снижается активность оксида азота (NO) [55], возможно, за счет изменения в метаболизме аргинина [54]. Синтез NO увеличивает воздействие ишемического preconditioning, а также предполагается, что NO является важным медиатором в кардиопротекции [55]. Повышение концентрации NO приводит к S-нитросилированию, и происходит NO-опосредованная нитросилирование тиольной группы [56]. Локальное ишемическое preconditioning [41] и постconditioning [42] в изолированном перфузируемом сердце мыши увеличивает уровень S-нитросилирования в миомезине, кардиальных α -тяжелых цепях миозина [41], легкой цепи миозина 1 и α -кардиальном актине

[42] (рис. 2) и улучшает постишемическое ДПЛЖ миокарда [41]. Функциональное значение S-нитросилиции в кардиопротекции также подтверждается данными, показывающими, что воздействие изолированных перфузионных сердец крыс с нитросилицирующим агентом S-нитросилина перед ишемией повышает уровень внутриклеточного S-нитросилиола и улучшает показатели давления при реперфузии [56]. Последствия S-нитросилиции могут изменить функцию сократительного аппарата. В экспериментах, проводимых на мышцах, были выделены кардиомиоциты и эндокардиальные волокна сосочковой мышцы. Были обнаружены сократительные белки, такие как тяжелая цепь миозина, легкая цепь 3 миозина, актин, тропомиозин, TnI и TnC, cMyBPs и титин. Все эти белки были подвергнуты S-нитросилиции с помощью агентов S-нитросилията, S-нитроцистеина и S-глутатионового нитрозиола [56]. Низкий уровень S-нитросилиции десенсибилизирует Ca^{2+} в миофиламентах и уменьшается максимальная сила сокращений, в то время как повышение уровня S-нитросилиции нарушает скорость релаксации [56]. Низкий уровень S-нитросилиции, например во время окислительного стресса, понижает регуляцию сократительной функции миокарда (рис. 2) [56].

Ишемическое preconditionирование было связано также с увеличением O-связанных бета-N-ацетилглюкозамин (O-GlcNAc) гликозилированных белков миокарда. После поступления O-GlcNAc происходит изменение серина или треонина в ядре, и в цитоплазматических белках гидроксильная группа изменяется посредством глюкозы, происходит гликозилирование белка [57]. В экспериментах на изолированных предсердных трабекулах у пациентов, перенесших плановую операцию на сердце и получавших диализат от здоровых людей, которым проводилось удаленное ишемическое preconditionирование, было показано улучшение сократительной функции миокарда после гипоксии, и это улучшение функции связано с увеличением экспрессии O-GlcNAc [57]. Другие эксперименты на крысах показывают, что сократительные протеины актина, тяжелая цепь миозина, легкая цепь миозина 1 и 2 и TnI были изменены за счет o-GlcNAc гликозилирования. Таким образом, o-GlcNAc-гликозилирование снижает чувствительность Ca^{2+} -миофиламента в миокарде [58] и поэтому гликозилирование O-GlcNAc может внести большой вклад в механизмы ишемического preconditionирования.

Ишемическое preconditionирование в изолированных перфузированных сердцах крыс связано со снижением экспрессии гена, кодирующего легкую цепь миозина киназы (MLCK) после И/Р по сравнению с сердцами, подвергнутыми только И/Р [31]. MLCK является Ca^{2+} /кальмодулинзависимой протеинкиназой, которая фосфорилирует легкие цепи миозина желудочков и предсердий [58]. Путем фосфорилирования легких цепей миозина желудочка MLCK регулирует саркомер за счет повторного построения, что сказывается на функции ЛЖ [58]. Функциональная значимость измененной MLCK-экспрессии при ишемическом preconditionировании в большинстве случаев не ясна и, скорее всего, связана с долгосрочными результатами сократительной функции миокарда.

Тем не менее в долгосрочной перспективе изменения в экспрессии белка могут быть важным звеном в механизме кардиопротекции. И/Р-повреждение приводит к существенной потере желудочковых миоцитов, которые, особенно до завершения образования рубца, показывают значительное увеличение механического стресса для оставшихся жизнеспособных тканей. Это увеличение механического стресса удаленных участков миокарда предполагает повышение обмена белков сократительного аппарата, в том числе эластичных нитей белка титина [59]. В изолированных сердцах ишемическое preconditionирование вызывает защитную функцию убиквитинпротеасомной системы (УПС) путем уменьшения окислительного повреждения до 19С регуляторных субъединиц, позволяя этим комплексам способствовать деградации проапоптотических белков [60]. Сохранение или даже улучшение функции протеасомной системы после И/Р-повреждения могут быть важной целью для разработки новой стратегии лечения.

Вывод

Ишемическое preconditionирование уменьшает зону инфаркта на животных моделях и у пациентов. Одновременно ишемическое preconditionирование улучшает постишемическую сократительную функцию миокарда. Ишемическое preconditionирование оказывает непосредственное влияние на постишемическую сократительную функцию миокарда путем изменений в энергетическом метаболизме кардиомиоцитов и посттрансляционных модификациях сократительной способности белка. Будущие исследования должны быть выполнены в этой области для того, чтобы раскрыть у пациентов эти дополнительные влияния ише-

мического кондиционирования. Проведенный конструктивный анализ показал оценку сократительной функции миокарда после плановой операции на сердце в том случае, когда размер

инфаркта остается постоянным. Улучшение постишемической сократительной дисфункции может способствовать улучшению отдаленных клинических результатов.

Сведения об авторах статьи:

Ягудин Тимур Альбертович – аспирант кафедры госпитальной хирургии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, обучается на базе Харбинского медицинского университета (Китай), 23 Youzheng St., Harbin, Heilongjiang, China, 150001. E-mail: Timk7@list.ru.

Шабанова Азалия Талгатовна – аспирант ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел. 8(347)272-41-73.

Ишметов Владимир Шамильевич – д.м.н., профессор кафедры госпитальной хирургии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел. 8(347)272-41-73.

Hong-Yu Liu – MD, Ph.D. Department of Cardiovascular Surgery The First Affiliated Hospital of Harbin Medical University 23 Youzheng St., Harbin, Heilongjiang, China, 150001 Tel & Fax: 86 (0451) 8555 5817 E-mail: hylu1963@163.com

ЛИТЕРАТУРА

1. Мандель, И.А. Защита миокарда от ишемических и реперфузионных повреждений (экспериментальное исследование)/ И.А. Мандель [и др.] //Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2017. – Т. 164, № 7. – С. 29-33.
2. Гореликов, А.В. Ишемическое посткондиционирование в предотвращении реперфузионного повреждения миокарда у пациентов с ОИМ и подъемом сегмента ST/А.В. Гореликов// Кардиология в Беларуси. – 2017. – № 1. – С. 60-78.
3. Бульон, В.В. Кардиопротекция при ишемическом повреждении миокарда/В.В. Бульон, И.Б. Крылова, Е.Н. Селина //Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2018. – Т. 16, № 2. – С. 13-17.
4. Шемарова, И.В. Участие Ca^{2+} в развитии ишемических нарушений сократительной функции миокарда/И.В. Шемарова [и др.] // Журнал эволюционной биохимии и физиологии. – 2017. – Т. 53, № 5. – С. 328-337.
5. Нарыжная, Н.В. Пути клеточной гибели кардиомиоцитов во время ишемии и реперфузии сердца/Н.В. Нарыжная, Л.Н. Маслов // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2017. – Т. 103, № 4. – С. 371-380.
6. Gerber, Y. S. A. Weston, M. Enriquez-Sarano, C. Berardi, A. M. Chamberlain, S. M. Manemann, R. Jiang, S. M. Dunlay, V. L. Roger, Mortality associated with heart failure after myocardial infarction: Acontemporary community perspective, Circ Heart Fail. 9 (2016) e002460.
7. Velagaleti M., J. Pencina J., Murabito J. M., Wang, N. I. [et al.] Long-term trends in the incidence of heart failure after myocardial infarction, Circulation. 118 (2008) 2057-2062.
8. Heusch, G. The regional myocardial flow - function relationship: a framework for an understanding of acute ischemia, hibernation, stunning and coronary microembolization, Circ Res. 112 (2013) 1535-1537.
9. Chen C., Chen L., Fallon J. T. Waters, Functional and structural alterations with 24-hour myocardial hibernation and recovery after reperfusion/ C.Chen [et al.] A pig model of myocardial hibernation, Circulation. 94 (1996) 507-516.
10. Skyschally A., P. Kleinbongard, H. R. Lieder, N. Gedik, L. Stoian, G. Amanakis, E. Elbers, G. Heusch, Humoral transfer and intramyocardial signal transduction of protection by remote ischemic preconditioning in pigs, rats, and mice, Am J Physiol Heart Circ Physiol. 315 (2018) H159-H172.
11. Gaspar, A. P. Lourenco, M. A. Pereira, P. Azevedo, R. Roncon-Albuquerque, Jr., J. Marques, A. F. Leite-Moreira, Randomized controlled trial of remote ischemic preconditioning in ST-elevation myocardial infarction as adjuvant to primary angioplasty (RIC-STEMI), Basic Res Cardiol. 113 (2018) 14.
12. Heusch G., Rassaf G., Time to give up on cardioprotection? A critical appraisal of clinical studies on ischemic pre-, post-, and remote conditioning, Circ Res. 119 (2016) 676-695.
13. Walker D. M., Marber M. S. [et al.] Preconditioning in isolated superfused rabbit papillary muscles, Am J Physiol. 266 (1994) H1534-H1540.
14. V. Sivaraman, N. R. Mudaligiri, S. C. Di, S. Kolvekar, M. Hayward, J. Yap, B. Keogh, D. J. Hausenloy, D. M. Yellon, Postconditioning protects human atrial muscle through the activation of the RISK pathway, Basic Res Cardiol. 102 (2007) 453-459.
15. S. M. Davidson, P. Selvaraj, D. He, C. Boi-Doku, R. L. Yellon, J. M. Vicencio, D. M. Yellon, Remote ischemic preconditioning involves signalling through the SDF-1alpha/CXCR4 signalling axis, Basic Res Cardiol. 108 (2013) 377.
16. H. Tanaka, T. Kawanishi, K. Shigenobu, Optical bioimaging: from living tissue to a single molecule: atrio-ventricular difference in myocardial excitation-contraction coupling - sequential versus simultaneous activation of SR Ca^{2+} release units, J Pharmacol Sci. 93 (2003) 248-52.
17. R. Schreckenberg, P. Bencsik, M. Weber, Y. Abdallah, C. Csonka, K. Gomori, K. Kiss, J. Palocz, J. Pipis, M. Sarkozy, P. Ferdinandy, R. Schulz, K. D. Schluter, Adverse effects on beta-adrenergic receptor coupling: Ischemic postconditioning failed to preserve long-term cardiac function, Journal of the American Heart Association. 6 (2017) e006809.
18. H.A. Hildebrandt, V. Kreienkamp, S. Gent, P. Kahlert, G. Heusch, P. Kleinbongard, Kinetics and signal activation properties of circulating factor(s) from healthy volunteers undergoing remote ischemic pre-conditioning, JACC. Basic to translational science. 1 (2016) 3-13.
19. H.F. del Valle, E. C. Lascano, J. A. Negroni, A. J. Crottogini, Absence of ischemic preconditioning protection in diabetic sheep hearts: role of sarcolemmal KATP channel dysfunction, Mol Cell Biochem. 249 (2003) 21-30.
20. M. Miyamae, H. Fujiwara, M. Kida, R. Yokota, M. Tanaka, M. Katsuragawa, K. Hasegawa, M. Ohura, K. Koga, Y. Yabuuchi, S. Sasayama, Preconditioning improves energy metabolism during reperfusion but does not attenuate myocardial stunning in porcine hearts, Circulation. 88 (1993) 223-234.
21. E.J. Lesnfsky, S. Moghaddas, B. Tandler, J. Kerner, C. L. Hoppel, Mitochondrial dysfunction in cardiac disease: ischemia-reperfusion, aging, and heart failure, J Mol Cell Cardiol. 33 (2001) 1065-1089.
22. S.G. Varadarajan, J. An, E. Novalija, S. C. Smart, D. F. Stowe, Changes in $[Na^{+}]_i$, compartmental $[Ca^{2+}]_i$, and NADH with dysfunction after global ischemia in intact hearts, Am J Physiol Heart Circ Physiol. 280 (2001) H280-93.
23. S.S. Rhodes, A. K. Camara, K. M. Ropella, S. H. Audi, M. L. Riess, P. S. Pagel, D. F. Stowe, Ischemia reperfusion dysfunction changes model-estimated kinetics of myofilament interaction due to inotropic drugs in isolated hearts, Biomedical engineering online. 5 (2006) 16.
24. Y. Abdallah, S. A. Kasseckert, W. Iraqi, M. Said, T. Shahzad, A. Erdogan, C. Neuhoof, D. Gunduz, K. D. Schluter, H. Tillmanns, H. M. Piper, H. P. Reusch, Y. Ladilov, Interplay between Ca^{2+} cycling and mitochondrial permeability transition pores promotes reperfusion-induced injury of cardiac myocytes, J Cell Mol Med. 15 (2011) 2478-2485.
25. D. J. Hausenloy, J. A. Barrabes, H. E. Bøtker, S. M. Davidson, F. Di Lisa, J. Downey, T. Engstrom, P. Ferdinandy, H. A. Carbrera-Fuentes, G. Heusch, B. Ibanez, E. K. Ilodromitis, J. Inserte, R. Jennings, N. Kalia, R. Kharbanda, S. Lecour, M. Marber, T. Miura, M. Ovize, M. A. Perez-Pinzon, H. M. Piper, K. Przyklenk, M. R. Schmidt, A. Redington, M. Ruiz-Meana, G. Vilahur, J. Vinten-Johansen, D. M. Yellon, D. Garcia-Dorado, Ischaemic conditioning and targeting reperfusion injury: a 30 year voyage of discovery, Basic Res Cardiol. 111 (2016) 70

26. S.S. Rhodes, K.M. Ropella, A.K. Camara, Q. Chen, M.L. Riess, P.S. Pagel, D.F. Stowe, Ischemia-reperfusion injury changes the dynamics of Ca²⁺-contraction coupling due to inotropic drugs in isolated hearts, *Journal of applied physiology*. 100 (2006) 940-50.
27. J.-S. Kim, Y. Jin, J. J. Lemasters, Reactive oxygen species, but not Ca²⁺ overloading, trigger pH- and mitochondrial permeability transition-dependent death of adult rat after ischemia-reperfusion, *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 290 (2006) H2024-H2034.
28. G. Heusch, J. Musiolik, N. Gedik, A. Skyschally, Mitochondrial STAT3 activation and cardioprotection by ischemic postconditioning in pigs with regional myocardial ischemia/reperfusion, *Circ Res*. 109 (2011) 1302-1308.
29. D. W. Green, H. N. Murray, P. G. Sleph, F. L. Wang, A. J. Bair, W. L. Rogers, G. J. Grover, Preconditioning in rat hearts is independent of mitochondrial F1F0 ATPase inhibition, *Am J Physiol*. 274 (1998) H90-H97.
30. M. Kobara, T. Tatsumi, S. Matoba, Y. Yamahara, C. Nakagawa, B. Ohta, T. Matsumoto, D. Inoue, J. Asayama, M. Nakagawa, Effect of ischemic preconditioning on mitochondrial oxidative phosphorylation and high energy phosphates in rat hearts, *J Mol Cell Cardiol*. 28 (1996) 417-428.
31. F. Joubert, J. L. Mazet, P. Mateo, J. A. Hoerter, 31P NMR detection of subcellular creatine kinase fluxes in the perfused rat heart: contractility modifies energy transfer pathways, *J Biol Chem*. 277 (2002) 18469-76.
32. T. Tatsumi, S. Matoba, M. Kobara, N. Keira, A. Kawahara, K. Tsuruyama, T. Tanaka, M. Katamura, C. Nakagawa, B. Ohta, Y. Yamahara, J. Asayama, M. Nakagawa, Energy metabolism after ischemic preconditioning in streptozotocin-induced diabetic rat hearts, *J Am Coll Cardiol*. 31 (1998) 707-15.
33. Javadov S. A., Clarke S., M. Das, E. J. Griffiths, K. H. Lim, A. P. Halestrap, Ischaemic preconditioning inhibits opening of mitochondrial permeability transition pores in the reperfused rat heart, *J Physiol*. 549 (2003) 513-524.
34. T. Andrienko, P. Pasdois, A. Rossbach, A. P. Halestrap, Real-time fluorescence measurements of ROS and [Ca²⁺] in ischemic / reperfused rat hearts: Detectable increases occur only after mitochondrial pore opening and are attenuated by ischemic preconditioning, *PLoS One*. 11 (2016) e0167300.
35. R.S. Decker, S. Nakamura, M. L. Decker, M. Sausamuta, S. Sinno, K. Harris, F. J. Klocke, I. Kulikovskaya, S. Winegrad, The dynamic role of cardiac myosin binding protein-C during ischemia, *J Mol Cell Cardiol*. 52 (2012) 1145-54.
36. T. Andrienko, P. Pasdois, A. Rossbach, A. P. Halestrap, Real-time fluorescence measurements of ROS and [Ca²⁺] in ischemic / reperfused rat hearts: Detectable increases occur only after mitochondrial pore opening and are attenuated by ischemic preconditioning, *PLoS One*. 11 (2016) e0167300.
37. S.A. Javadov, S. Clarke, M. Das, E. J. Griffiths, K. H. Lim, A. P. Halestrap, Ischaemic preconditioning inhibits opening of mitochondrial permeability transition pores in the reperfused rat heart, *J Physiol*. 549 (2003) 513-524.
38. Koçyiğit A., Gülmen Ş., Kurtoğlu T., Doğuç D.K., Meteöğlu I., Okutan H., et al. The effect of ozone treatment on remote organ myocardial injury in an aortic ischemia-reperfusion model. *Turkish Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 26 (2). 2018: pp. 207-213. DOI: 10.5606/tgkdc.dergisi.2018.15484
39. Al-Salam S., Hashmi S. Myocardial Ischemia Reperfusion Injury: Apoptotic, Inflammatory and Oxidative Stress Role of Galectin-3. *Cellular Physiology and Biochemistry*. 2018: pp. 1123-1139.. DOI: 10.1159/000494539
40. 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. *Scientific Reports*, 7 (1). 2017: № 12343. DOI: 10.1038/s41598-017-11985-5
41. 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. *Scientific Reports*, 7 (1). 2017: № 14701.. DOI: 10.1038/s41598-017-14822-x
42. 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. *Journal of Sichuan University (Medical Science Edition)*, 48 (5). 2017: pp. 716-720
43. 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. *Journal of Functional Foods*, 33. 2017: pp. 278-285. DOI: 10.1016/j.jff.2017.03.058
44. 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*, 7 (55). 2017: pp. 34473-34481. DOI: 10.1039/c7ra00743d
45. Zhao X., Zhang F., Wang Y. Proteomic analysis reveals Xuesaitong injection attenuates myocardial ischemia/reperfusion injury by elevating pyruvate dehydrogenase-mediated aerobic metabolism. *Molecular BioSystems*, 13 (8). 2017: pp. 1504-1511. DOI: 10.1039/c7mb00140a
46. L. Gao, Y. J. Zheng, S. S. Gu, J. L. Tan, C. Paul, Y. G. Wang, H. T. Yang, Degradation of cardiac myosin light chain kinase by matrix metalloproteinase-2 contributes to myocardial contractile dysfunction during ischemia/reperfusion, *J Mol Cell Cardiol*. 77 (2014) 102-12.
47. J. L. McDonough, K. Arrell, J. E. van Eyk, Troponin I degradation and covalent complex formation accompanies myocardial ischemia/reperfusion injury, *Circ Res*. 84 (1999) 9-20.
48. P. H. Sugden, A. Clerk, Oxidative stress and growth-regulating intracellular signaling pathways in cardiac myocytes, *Antioxid Redox Signal*. 8 (2006) 2111-24.
49. S. Abdul-Ghani, K. J. Heesom, G. D. Angelini, M. S. Suleiman, Cardiac phosphoproteomics during remote ischemic preconditioning: A role for the sarcomeric Z-disk proteins, *BioMed research international*. 2014 (2014) 767812.
50. M. Canton, I. Neverova, R. Menabó, J. Van Eyk, F. Di Lisa, Evidence of myofibrillar protein oxidation induced by postischemic reperfusion in isolated rat hearts, *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 286 (2004) H870-H877.
51. J. Sun, M. Morgan, R. F. Shen, C. Steenbergen, E. Murphy, Preconditioning results in S-nitrosylation of proteins involved in regulation of mitochondrial energetics and calcium transport, *Circ Res*. 101 (2007) 1155-1163.
52. Yuan, Y. Guo, R. Ravi, K. Przyklenk, N. Shilkofski, R. Diez, R. N. Cole, A. M. Murphy, Myosin binding protein C is differentially phosphorylated upon myocardial stunning in canine and rat hearts-- evidence for novel phosphorylation sites, *Proteomics*. 6 (2006) 4176-86
53. S. Sadayappan, H. Osinska, R. Klevitsky, J. N. Lorenz, M. Sargent, J. D. Molkentin, C. E. Seidman, J. G. Seidman, J. Robbins, Cardiac myosin binding protein c phosphorylation is cardioprotective, *Proc Natl Acad Sci USA*. 103 (2006) 16918-16923.
54. W. Tong, J. E. Stelzer, M. L. Greaser, P. A. Powers, R. L. Moss, Acceleration of crossbridge kinetics by protein kinase A phosphorylation of cardiac myosin binding protein C modulates cardiac function, *Circ Res*. 103 (2008) 974-82.
55. W. G. Pyle, J. R. Solaro, At the crossroads of myocardial signaling. The role z-discs in intracellular signaling and cardiac function, *Circ Res*. 94 (2004) 296-305.
56. S. Vahebi, A. Ota, M. Li, C. M. Warren, P. P. de Tombe, Y. Wang, R. J. Solaro, p38-MAPK induced dephosphorylation of alpha-tropomyosin is associated with depression of myocardial sarcomeric tension and ATPase activity, *Circ Res*. 100 (2007) 408-415.
57. R. Schulz, M. Kelm, G. Heusch, Nitric oxide in myocardial ischemia/reperfusion injury, *Cardiovasc Res*. 61 (2004) 402-413.
58. Figueiredo-Freitas, R. A. Dulce, M. W. Foster, J. Liang, A. M. Yamashita, F. L. Lima-Rosa, J. W. Thompson, M. A. Moseley, J. M. Hare, L. Nogueira, M. M. Sorenson, J. R. Pinto, S-nitrosylation of sarcomeric proteins depresses myofilament Ca²⁺sensitivity in intact cardiomyocytes, *Antioxid Redox Signal*. 23 (2015) 1017-34.
59. G.A. Ramirez-Correa, W. Jin, Z. Wang, X. Zhong, W. D. Gao, W. B. Dias, C. Vecoli, G. W. Hart, A. M. Murphy, O-linked GlcNAc modification of cardiac myofilament proteins: A novel regulator of myocardial contractile function, *Circ Res*. 103 (2008) 1354-1358.

60. O. Seguchi, S. Takashima, S. Yamazaki, M. Asakura, Y. Asano, Y. Shintani, M. Wakeno, T. Minamino, H. Kondo, H. Furukawa, K. Nakamaru, A. Naito, T. Takahashi, T. Ohtsuka, K. Kawakami, T. Isomura, S. Kitamura, H. Tomoike, N. Mochizuki, M. Kitakaze, A cardiac myosin light chain kinase regulates sarcomere assembly in the vertebrate heart, *J Clin Invest.* 117 (2007) 2812-2824.
61. Stoian, L., Krüger, M., Schmitt, J., & Kleinbongard, P. Is there an effect of ischemic conditioning on myocardial contractile function following acute myocardial ischemia/reperfusion injury? *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease*, 2019; 1865(4), 822–830. DOI: 10.1016/j.bbdis.2018.12.020

REFERENCES

1. Mandel', I.A. Zashchita miokarda ot ishemicheskikh i reperfuzionnykh povrezhdenij (ehkspierimental'noe issledovanie) / I.A. Mandel' [i dr.] // *Byulleten' ehkspierimental'noj biologii i mediciny.* -2017.- T. 164.- № 7. -S. 29-33.[In Russ].
2. Gorelikov, A.V. Ishemicheskoe postkondicionirovanie v predotvrashchenii reperfuzionnogopovrezhdeniya miokarda u pacientov s OIM i pod'emom segmenta ST/A.V. Gorelikov// *Kardiologiya v Belarusi.* - 2017.- № 1.- S. 60-78. [In Russ].
3. Bul'on, V.V. Kardioprotekciya pri ishemicheskom povrezhdenii miokarda/V.V. Bul'on, I.B. Krylova, E.N. Selina // *Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoj terapii.* - 2018.- T. 16. -№ 2.- S. 13-17. [In Russ].
4. Shemarova, I.V. Uchastie Ca^{2+} v razviti ishemicheskikh narushenij sokratitel'noj funkcii miokarda/I.V. SHemarova [i dr.] // *Zhurnal ehvolyucionnoj biokhimii i fiziologii.* -2017.- T. 53. -№ 5.- S. 328-337. [In Russ].
5. Naryzhnaya, N.V. Puti kletочноj gibeli kardiomiocitov vo vremya ishemii i reperfuzii serdca/N.V. Naryzhnaya, L.N. Maslov // *Rossijskij fiziologicheskij zhurnal im. I.M. Sechenova.* - 2017.- T. 103.- № 4. -S. 371-380. [In Russ].
6. Y. Gerber, S. A. Weston, M. Enriquez-Sarano, C. Berardi, A. M. Chamberlain, S. M. Manemann, R. Jiang, S. M. Dunlay, V. L. Roger, Mortality associated with heart failure after myocardial infarction: Acontemporary community perspective, *Circ Heart Fail.* 9 (2016) e002460.
7. R.S. Velagaleti, M.J. Pencina, J.M. Murabito, T.J. Wang, N.I. Parikh, R.B. D'Agostino, D. Levy, W.B. Kannel, R.S. Vasan, Long-term trends in the incidence of heart failure after myocardial infarction, *Circulation.* 118 (2008) 2057-2062.
8. G. Heusch, The regional myocardial flow - function relationship: a framework for an understanding of acute ischemia, hibernation, stunning and coronary microembolization, *Circ Res.* 112 (2013) 1535-1537.
9. C. Chen, L. Chen, J.T. Fallon, L. Ma, L. Li, L. Bow, D. Knibbs, R. McKay, L. D. Gillam, D.D. Waters, Functional and structural alterations with 24-hour myocardial hibernation and recovery after reperfusion. A pig model of myocardial hibernation, *Circulation.* 94 (1996) 507-516.
10. A. Skyschally, P. Kleinbongard, H. R. Lieder, N. Gedik, L. Stoian, G. Amanakis, E. Elbers, G. Heusch, Humoral transfer and intra-myocardial signal transduction of protection by remote ischemic preconditioning in pigs, rats, and mice, *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 315 (2018) H159-H172.
11. Gaspar, A. P. Lourenco, M. A. Pereira, P. Azevedo, R. Roncon-Albuquerque, Jr., J. Marques, A. F. Leite-Moreira, Randomized controlled trial of remote ischaemic conditioning in ST-elevation myocardial infarction as adjuvant to primary angioplasty (RIC-STEMI), *Basic Res Cardiol.* 113 (2018) 14.
12. G. Heusch, T. Rassaf, Time to give up on cardioprotection? A critical appraisal of clinical studies on ischemic pre-, post-, and remote conditioning, *Circ Res.* 119 (2016) 676-695.
13. D. M. Walker, M. S. Marber, J. M. Walker, D. M. Yellon, Preconditioning in isolated superfused rabbit papillary muscles, *Am J Physiol.* 266 (1994) H1534-H1540.
14. V. Sivaraman, N. R. Mudaligiri, S. C. Di, S. Kolvekar, M. Hayward, J. Yap, B. Keogh, D. J. Hausenloy, D. M. Yellon, Postconditioning protects human atrial muscle through the activation of the RISK pathway, *Basic Res Cardiol.* 102 (2007) 453-459.
15. S. M. Davidson, P. Selvaraj, D. He, C. Boi-Doku, R. L. Yellon, J. M. Vicencio, D. M. Yellon, Remote ischaemic preconditioning involves signalling through the SDF-1alpha/CXCR4 signalling axis, *Basic Res Cardiol.* 108 (2013) 377.
16. H. Tanaka, T. Kawanishi, K. Shigenobu, Optical bioimaging: from living tissue to a single molecule: atrio-ventricular difference in myocardial excitation-contraction coupling - sequential versus simultaneous activation of SR Ca^{2+} release units, *J Pharmacol Sci.* 93 (2003) 248-52.
17. R. Schreckenberg, P. Bencsik, M. Weber, Y. Abdallah, C. Csonka, K. Gomori, K. Kiss, J. Palocz, J. Pipis, M. Sarkozy, P. Ferdinandy, R. Schulz, K. D. Schluter, Adverse effects on beta-adrenergic receptor coupling: Ischemic postconditioning failed to preserve long-term cardiac function, *Journal of the American Heart Association.* 6 (2017) e006809.
18. H.A. Hildebrandt, V. Kreienkamp, S. Gent, P. Kahlert, G. Heusch, P. Kleinbongard, Kinetics and signal activation properties of circulating factor(s) from healthy volunteers undergoing remote ischemic pre-conditioning, *JACC. Basic to translational science.* 1 (2016) 3-13.
19. H.F. del Valle, E. C. Lascano, J. A. Negroni, A. J. Crottogini, Absence of ischemic preconditioning protection in diabetic sheep hearts: role of sarcolemmal KATP channel dysfunction, *Mol Cell Biochem.* 249 (2003) 21-30.
20. M. Miyamae, H. Fujiwara, M. Kida, R. Yokota, M. Tanaka, M. Katsuragawa, K. Hasegawa, M. Ohura, K. Koga, Y. Yabuuchi, S. Sasayama, Preconditioning improves energy metabolism during reperfusion but does not attenuate myocardial stunning in porcine hearts, *Circulation.* 88 (1993) 223-234.
21. E.J. Lesnfsky, S. Moghaddas, B. Tandler, J. Kerner, C. L. Hoppel, Mitochondrial dysfunction in cardiac disease: ischemia--reperfusion, aging, and heart failure, *J Mol Cell Cardiol.* 33 (2001) 1065-1089.
22. S.G. Varadarajan, J. An, E. Novalija, S. C. Smart, D. F. Stowe, Changes in $[Na^{+}]_i$, compartmental $[Ca^{2+}]_i$, and NADH with dysfunction after global ischemia in intact hearts, *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 280 (2001) H280-93.
23. S.S. Rhodes, A. K. Camara, K. M. Ropella, S. H. Audi, M. L. Riess, P. S. Pagel, D. F. Stowe, Ischemia reperfusion dysfunction changes model-estimated kinetics of myofilament interaction due to inotropic drugs in isolated hearts, *Biomedical engineering online.* 5 (2006) 16.
24. Y. Abdallah, S. A. Kassekert, W. Iraqi, M. Said, T. Shahzad, A. Erdogan, C. Neuhof, K. D. Schluter, H. Tillmanns, H. M. Piper, H. P. Reusch, Y. Ladilov, Interplay between Ca^{2+} cycling and mitochondrial permeability transition pores promotes reperfusion-induced injury of cardiac myocytes, *J Cell Mol Med.* 15 (2011) 2478-2485.
25. D.J. Hausenloy, J. A. Barrabes, H. E. Bøtker, S. M. Davidson, F. Di Lisa, J. Downey, T. Engstrom, P. Ferdinandy, H. A. Carbrera-Fuentes, G. Heusch, B. Ibanez, E. K. Iliodromitis, J. Inseste, R. Jennings, N. Kalia, R. Kharbanda, S. Lecour, M. Marber, T. Miura, M. Ovize, M. A. Perez-Pinzon, H. M. Piper, K. Przyklenk, M. R. Schmidt, A. Redington, M. Ruiz-Meana, G. Vilahur, J. Vinten-Johansen, D. M. Yellon, D. Garcia-Dorado, Ischaemic conditioning and targeting reperfusion injury: a 30 year voyage of discovery, *Basic Res Cardiol.* 111 (2016) 70
26. S.S. Rhodes, K. M. Ropella, A. K. Camara, Q. Chen, M. L. Riess, P. S. Pagel, D. F. Stowe, Ischemia-reperfusion injury changes the dynamics of Ca^{2+} -contraction coupling due to inotropic drugs in isolated hearts, *Journal of applied physiology.* 100 (2006) 940-50.
27. J.-S. Kim, Y. Jin, J. J. Lemasters, Reactive oxygen species, but not Ca^{2+} overloading, trigger pH- and mitochondrial permeability transition-dependent death of adult rat after ischemia-reperfusion, *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 290 (2006) H2024-H2034.
28. G. Heusch, J. Musiolik, N. Gedik, A. Skyschally, Mitochondrial STAT3 activation and cardioprotection by ischemic postconditioning in pigs with regional myocardial ischemia/reperfusion, *Circ Res.* 109 (2011) 1302-1308.
29. D.W. Green, H. N. Muurray, P. G. Sleph, F. L. Wang, A. J. Bair, W. L. Rogers, G. J. Grover, Preconditioning in rat hearts is independent of mitochondrial F1F0 ATPase inhibition, *Am J Physiol.* 274 (1998) H90-H97.
30. M. Kobara, T. Tatsumi, S. Matoba, Y. Yamahara, C. Nakagawa, B. Ohta, T. Matsumoto, D. Inoue, J. Asayama, M. Nakagawa, Effect of ischemic preconditioning on mitochondrial oxidative phosphorylation and high energy phosphates in rat hearts, *J Mol Cell Cardiol.* 28 (1996) 417-428.

31. F. Joubert, J. L. Mazet, P. Mateo, J. A. Hoerter, ³¹P NMR detection of subcellular creatine kinase fluxes in the perfused rat heart: contractility modifies energy transfer pathways, *J Biol Chem.* 277 (2002) 18469-76.
32. T. Tatsumi, S. Matoba, M. Kobara, N. Keira, A. Kawahara, K. Tsuruyama, T. Tanaka, M. Katamura, C. Nakagawa, B. Ohta, Y. Yamahara, J. Asayama, M. Nakagawa, Energy metabolism after ischemic preconditioning in streptozotocin-induced diabetic rat hearts, *J Am Coll Cardiol.* 31 (1998) 707-15.
33. S.A. Javadov, S. Clarke, M. Das, E. J. Griffiths, K. H. Lim, A. P. Halestrap, Ischaemic preconditioning inhibits opening of mitochondrial permeability transition pores in the reperfused rat heart, *J Physiol.* 549 (2003) 513-524.
34. T. Andrienko, P. Pasdois, A. Rossbach, A. P. Halestrap, Real-time fluorescence measurements of ROS and [Ca²⁺] in ischemic / reperfused rat hearts: Detectable increases occur only after mitochondrial pore opening and are attenuated by ischemic preconditioning, *PLoS One.* 11 (2016) e0167300.
35. R.S. Decker, S. Nakamura, M. L. Decker, M. Sausamuta, S. Sinno, K. Harris, F. J. Klocke, I. Kulikovskaya, S. Winegrad, The dynamic role of cardiac myosin binding protein-C during ischemia, *J Mol Cell Cardiol.* 52 (2012) 1145-54.
36. T. Andrienko, P. Pasdois, A. Rossbach, A. P. Halestrap, Real-time fluorescence measurements of ROS and [Ca²⁺] in ischemic / reperfused rat hearts: Detectable increases occur only after mitochondrial pore opening and are attenuated by ischemic preconditioning, *PLoS One.* 11 (2016) e0167300.
37. S.A. Javadov, S. Clarke, M. Das, E. J. Griffiths, K. H. Lim, A. P. Halestrap, Ischaemic preconditioning inhibits opening of mitochondrial permeability transition pores in the reperfused rat heart, *J Physiol.* 549 (2003) 513-524.
38. Koçyiğit A., Gülmen Ş., Kurtoğlu T., Doğuç D.K., Meteoglu I., Okutan H., et al. The effect of ozone treatment on remote organ myocardial injury in an aortic ischemia-reperfusion model. *Turkish Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 26 (2). 2018: pp. 207-213. DOI: 10.5606/tgkdc.dergisi.2018.15484
39. Al-Salam S., Hashmi S. Myocardial Ischemia Reperfusion Injury: Apoptotic, Inflammatory and Oxidative Stress Role of Galectin-3. *Cellular Physiology and Biochemistry.* 2018: pp. 1123-1139. DOI: 10.1159/000494539
40. 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. *Scientific Reports*, 7 (1). 2017: № 12343. DOI: 10.1038/s41598-017-11985-5
41. Vincent A., Covinhes 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. *Scientific Reports*, 7 (1). 2017: № 14701. DOI: 10.1038/s41598-017-14822-x
42. 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. *Journal of Sichuan University (Medical Science Edition)*, 48 (5). 2017: pp. 716-720
43. 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. *Journal of Functional Foods*, 33. 2017: pp. 278-285. DOI: 10.1016/j.jff.2017.03.058
44. 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*, 7 (55). 2017: pp. 34473-34481. DOI: 10.1039/c7ra00743d
45. Zhao X., Zhang F., Wang Y. Proteomic analysis reveals Xuesaitong injection attenuates myocardial ischemia/reperfusion injury by elevating pyruvate dehydrogenase-mediated aerobic metabolism. *Molecular BioSystems*, 13 (8). 2017: pp. 1504-1511. DOI: 10.1039/c7mb00140a
46. L. Gao, Y. J. Zheng, S. S. Gu, J. L. Tan, C. Paul, Y. G. Wang, H. T. Yang, Degradation of cardiac myosin light chain kinase by matrix metalloproteinase-2 contributes to myocardial contractile dysfunction during ischemia/reperfusion, *J Mol Cell Cardiol.* 77 (2014) 102-12.
47. J. L. McDonough, K. Arrell, J. E. van Eyk, Troponin I degradation and covalent complex formation accompanies myocardial ischemia/reperfusion injury, *Circ Res.* 84 (1999) 9-20.
48. P. H. Sugden, A. Clerk, Oxidative stress and growth-regulating intracellular signaling pathways in cardiac myocytes, *Antioxid Redox Signal.* 8 (2006) 2111-24.
49. S. Abdul-Ghani, K. J. Heesom, G. D. Angelini, M. S. Suleiman, Cardiac phosphoproteomics during remote ischemic preconditioning: A role for the sarcomeric Z-disk proteins, *BioMed research international.* 2014 (2014) 767812.
50. M. Canton, I. Neverova, R. Menabó, J. Van Eyk, F. Di Lisa, Evidence of myofibrillar protein oxidation induced by postischemic reperfusion in isolated rat hearts, *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 286 (2004) H870-H877.
51. J. Sun, M. Morgan, R. F. Shen, C. Steenbergen, E. Murphy, Preconditioning results in S-nitrosylation of proteins involved in regulation of mitochondrial energetics and calcium transport, *Circ Res.* 101 (2007) 1155-1163.
52. Yuan, Y. Guo, R. Ravi, K. Przyklenk, N. Shilkofski, R. Diez, R. N. Cole, A. M. Murphy, Myosin binding protein C is differentially phosphorylated upon myocardial stunning in canine and rat hearts-- evidence for novel phosphorylation sites, *Proteomics.* 6 (2006) 4176-86
53. S. Sadayappan, H. Osinska, R. Klevitsky, J. N. Lorenz, M. Sargent, J. D. Molkentin, C. E. Seidman, J. G. Seidman, J. Robbins, Cardiac myosin binding protein c phosphorylation is cardioprotective, *Proc Natl Acad Sci USA.* 103 (2006) 16918-16923.
54. W. Tong, J. E. Stelzer, M. L. Greaser, P. A. Powers, R. L. Moss, Acceleration of crossbridge kinetics by protein kinase A phosphorylation of cardiac myosin binding protein C modulates cardiac function, *Circ Res.* 103 (2008) 974-82.
55. W.G. Pyle, J. R. Solaro, At the crossroads of myocardial signaling. The role z-discs in intracellular signaling and cardiac function, *Circ Res.* 94 (2004) 296-305.
56. S. Vahebi, A. Ota, M. Li, C. M. Warren, P. P. de Tombe, Y. Wang, R. J. Solaro, p38-MAPK induced dephosphorylation of alpha-tropomyosin is associated with depression of myocardial sarcomeric tension and ATPase activity, *Circ Res.* 100 (2007) 408-415.
57. R. Schulz, M. Kelm, G. Heusch, Nitric oxide in myocardial ischemia/reperfusion injury, *Cardiovasc Res.* 61 (2004) 402-413.
58. Figueiredo-Freitas, R. A. Dulce, M. W. Foster, J. Liang, A. M. Yamashita, F. L. Lima-Rosa, J. W. Thompson, M. A. Moseley, J. M. Hare, L. Nogueira, M. M. Sorenson, J. R. Pinto, S-nitrosylation of sarcomeric proteins depresses myofilament Ca²⁺ sensitivity in intact cardiomyocytes, *Antioxid Redox Signal.* 23 (2015) 1017-34.
59. G.A. Ramirez-Correa, W. Jin, Z. Wang, X. Zhong, W. D. Gao, W.B. Dias, C. Vecoli, G.W. Hart, A.M. Murphy, O-linked GlcNAc modification of cardiac myofilament proteins: A novel regulator of myocardial contractile function, *Circ Res.* 103 (2008) 1354-1358.
60. O. Seguchi, S. Takashima, S. Yamazaki, M. Asakura, Y. Asano, Y. Shintani, M. Wakeno, T. Minamino, H. Kondo, H. Furukawa, K. Nakamaru, A. Naito, T. Takahashi, T. Ohtsuka, K. Kawakami, T. Isomura, S. Kitamura, H. Tomoike, N. Mochizuki, M. Kitakaze, A cardiac myosin light chain kinase regulates sarcomere assembly in the vertebrate heart, *J Clin Invest.* 117 (2007) 2812-2824.
61. Stoian, L., Krüger, M., Schmitt, J., & Kleinbongard, P. Is there an effect of ischemic conditioning on myocardial contractile function following acute myocardial ischemia/reperfusion injury? *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease*, 2019; 1865(4), 822-830. DOI: 10.1016/j.bbdis.2018.12.020