

ОБЗОРНЫЕ И ПРОБЛЕМНЫЕ СТАТЬИ

DOI: 10.7868/S0869813918070018

**РЕПЕРFUЗИОННОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ СЕРДЦА.
ОСНОВНЫЕ ЗВЕНЬЯ ПАТОГЕНЕЗА**

© Л. Н. Маслов,¹ Н. С. Воронков,¹ А. С. Семенов,¹ А. С. Джагги,²
Л. Де Петроцеллис,³
Х. Ванг,⁴ Е. А. Нестеров,⁵ Ю. Б. Лешманов¹

¹ Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный
исследовательский медицинский центр РАН, Томск, Россия,
E-mail: maslov@cardio-tomsk.ru

² Пенджабский университет, Патнала, Пенджаб, Индия

³ Институт биомолекулярной химии, Национальный исследовательский совет,
Позцуоли, Италия

⁴ Медицинский университет Жинжоу, Жинжоу, Китай

⁵ Национальный исследовательский Томский политехнический университет, Россия

Установлено, что Ca^{2+} -перегрузка кардиомиоцитов и усиление продукции активных форм кислорода играют ключевую роль в реперфузионном повреждении (РП) клеток сердца. Показано, что реперфузия приводит к гибели клеток в результате некроза, некроптоза, апоптоза и, возможно, аутофагии и пироптоза. Роль ферроптоза в РП сердца сомнительна. Повышение активности симпатoadренальной системы негативно влияет на устойчивость сердца к действию реперфузии. Ангиотезин II и эндотелин-1 усугубляют РП сердца. Установлено, что тромбоциты играют важную роль в ишемическом и реперфузионном повреждении сердца. Основными клиническими проявлениями ишемического и реперфузионного повреждения сердца являются: некроз, желудочковые аритмии, сократительная дисфункция, феномен no-reflow.

Ключевые слова: сердце, реперфузионное повреждение, Ca^{2+} -перегрузка, окислительный стресс.

Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. Т. 104. № 8. С. 881—903. 2018

L. N. Maslov,¹ N. S. Voronkov,¹ A. S. Sementsov,¹ A. S. Jaggi,² L. De Petrocellis,³
H. Wang,⁴ E. A. Nesterov,⁵ Yu. B. Lishmanov.¹ REPERFUSION INJURY OF THE HEART.
THE MAIN LINKS OF PATHOGENESIS. ¹ Cardiology Research Institute, Tomsk National
Research Medical Centre of the RAS, Tomsk, Russia, e-mail: maslov@cardio-tomsk.ru; ² Pun-
jab University, Patiala, India; ³ Istituto di Chimica Biomolecolare, Consiglio Nazionale delle
Ricerche, Pozzuoli (NA), Italy; ⁴ Jinzhou Medical University, Jinzhou, China; ⁵ Tomsk Poly-
technic University, Tomsk, Russia

It has been established that Ca^{2+} -overload of cardiomyocytes and enhancement of production of reactive oxygen species play a key role in reperfusion injury of cardiac cells. It is shown that reperfusion leads to cell death as a result of necrosis, necroptosis, apoptosis and,

possibly, autophagy and pyroptosis. The role of ferroptosis in reperfusion injury of the heart is questionable. An increase in the activity of the adrenergic system exhibited a negative effect on the resistance of the heart to the reperfusion. Angiotensin II and endothelin-1 aggravate reperfusion injury of the heart. It has been established that platelets play an important role in ischemic and reperfusion injury of the heart. The main clinical manifestations of ischemic and reperfusion injury of the heart are: necrosis, ventricular arrhythmias, contractile dysfunction, no-reflow phenomenon.

Keywords: heart, reperfusion injury, Ca^{2+} -overload, oxidative stress.

RUSSIAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY. V. 104. N 8. P. 881—903. 2018

Внутригоспитальная смертность у пациентов с острым инфарктом миокарда (ОИМ) и подъемом сегмента ST в кардиологических стационарах России достигает 8—11 % [2], в США — 4.7 % [97]. Более низкий процент летальности при ОИМ в США связан с тем, что в США и европейских странах для восстановления коронарной перфузии чаще используется высокоэффективный метод коронарной ангиопластики, а у нас чаще применяют тромболитис [97, 132]. В США быстрее, чем в России, проводят реперфузионную терапию. Однако американские кардиологи отмечают, что, несмотря на все их достижения, смертность при ОИМ за последние годы не снижается и составляет 4.6—4.8 % [97, 142, 159]. Такое положение дел связано с тем, что в клинической практике отсутствуют препараты, способные с высокой эффективностью предупредить возникновение реперфузионных повреждений, которые возникают после восстановления коронарной перфузии [1]. Между тем, по мнению некоторых исследователей, реперфузионное повреждение обеспечивает до 50 % конечного размера инфаркта [109]. На наш взгляд, знание особенностей патогенеза реперфузионного повреждения миокарда способно помочь в разработке патогенетически обоснованной терапии инфаркта миокарда.

Несмотря на 40-летние исследования [20, 21, 30, 44, 48], реперфузионное повреждение (РП) сердца остается устойчивым к лечению. По этой причине профилактика РП остается одной из главных задач современной кардиологии в лечении ОИМ. В связи с повсеместным внедрением методов реперфузионной терапии ОИМ актуальность проблемы РП еще больше возрастает. За последние 5 лет (2013—2017) по вопросу о РП опубликовано 5000 статей, представленных на сайте PubMed. Несмотря на обширные знания о клеточных и молекулярных механизмах, с помощью которых РП приводят клетку к гибели, многие аспекты РП сердца по-прежнему остаются предметом дискуссии. В данном обзоре мы попытаемся кратко изложить современные представления об основных звеньях патогенеза РП.

Клеточные и молекулярные события, возникающие во время острой ишемии миокарда, были детально рассмотрены в нескольких обзорах [3, 17, 69, 88, 137, 147, 156]. Отметим лишь наиболее важные события, происходящие во время ишемии: быстрое падение уровня АТФ в клетках сердца, Ca^{2+} -перегрузка кардиомиоцитов, Na^{+} -перегрузка кардиомиоцитов, лактоацидоз, прекращение сокращений сердца, аритмии, некроз (рис. 1). По данным К. Reimer и соавт. [119], около 38 % ишемизированного миокарда подвергается некрозу уже через 40 мин коронароокклюзии, остальные 33 % миокарда гибнет за оставшиеся 5 ч ишемии (71 %), через 24 ч в зоне ишемии погибает 85 % клеток [119]. Согласно нашим данным [91], через 45 мин ишемии и последующей реперфузии погибает 45 % ишемизированного миокарда.

Таким образом, гибель кардиомиоцитов в зоне ишемии практически завершается через 6 ч после коронароокклюзии, поэтому положительный эффект

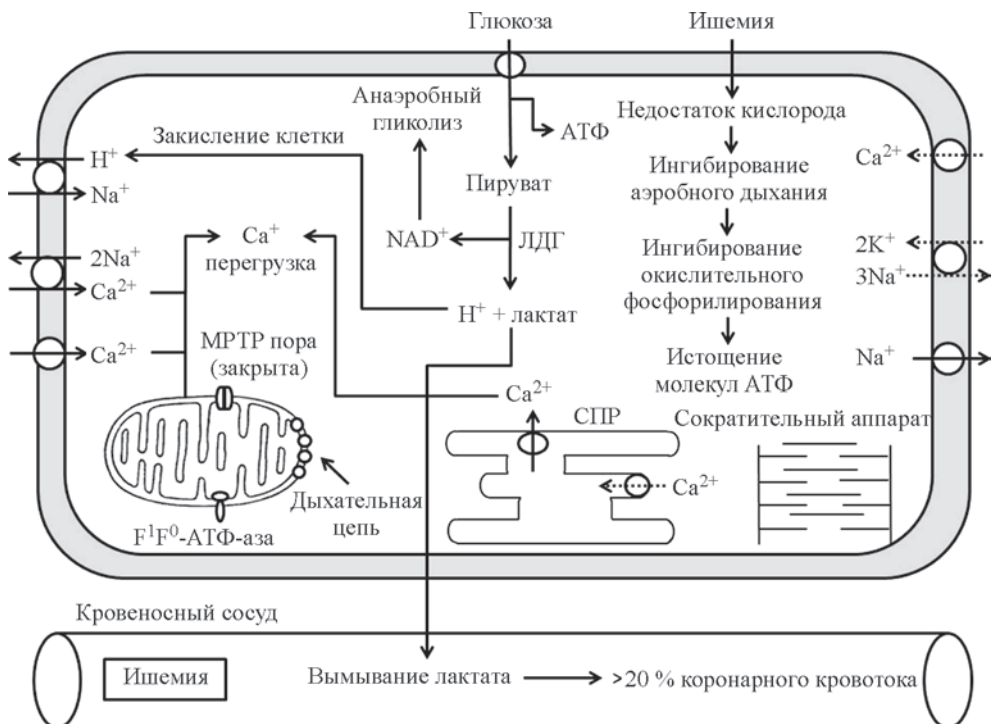


Рис. 1. Основные метаболические события, возникающие при ишемии в кардиомиоцитах. СПР — саркоплазматический ретикулум, МРТ-пора — mitochondrial permeability transition pore, АФК — активные формы кислорода.

реперфузия дает, если она проводится не позднее 6 ч после возникновения ОИМ.

Молекулярные события, которые предшествуют гибели клеток сердца при реперфузии. После того как в 1986 г. трое американских исследователей открыли адаптивный феномен ишемического preconditionирования [102], стало вполне очевидным, что можно эффективно предупреждать ишемические и реперфузионные повреждения сердца. Однако было неясно, можно ли как-то избирательно повлиять на реперфузионные повреждения сердца. В 80-е и 90-е гг. XX в. в литературе обсуждался лишь сам факт существования реперфузионных повреждений сердца [13, 114, 115]. Некоторые ученые, опираясь на результаты собственных исследований, утверждали, что РП не существует [5]. Однако постепенно накапливались данные о том, что некроз кардиомиоцитов можно предупредить после возобновления коронарной перфузии, когда ишемические повреждения кардиомиоцитов уже произошли [8, 12, 51, 59, 67], следовательно, РП сердца существует. Таким образом, к началу XXI в. у исследователей отпали сомнения в существовании РП сердца и сформировалась точка зрения, что эти повреждения можно предупредить с помощью биологически активных веществ.

После восстановления кровотока в ишемизированном миокарде события развиваются очень быстро. Реперфузия приводит к быстрому вымыванию протонов и молочной кислоты из внеклеточного пространства. Быстрое восстановление внеклеточной pH стимулирует Na^+/H^+ -обменник и $\text{Na}^+/\text{HCO}_3^-$ -симпортер, которые приводят к экструзии протонов из клетки и быстрой нор-

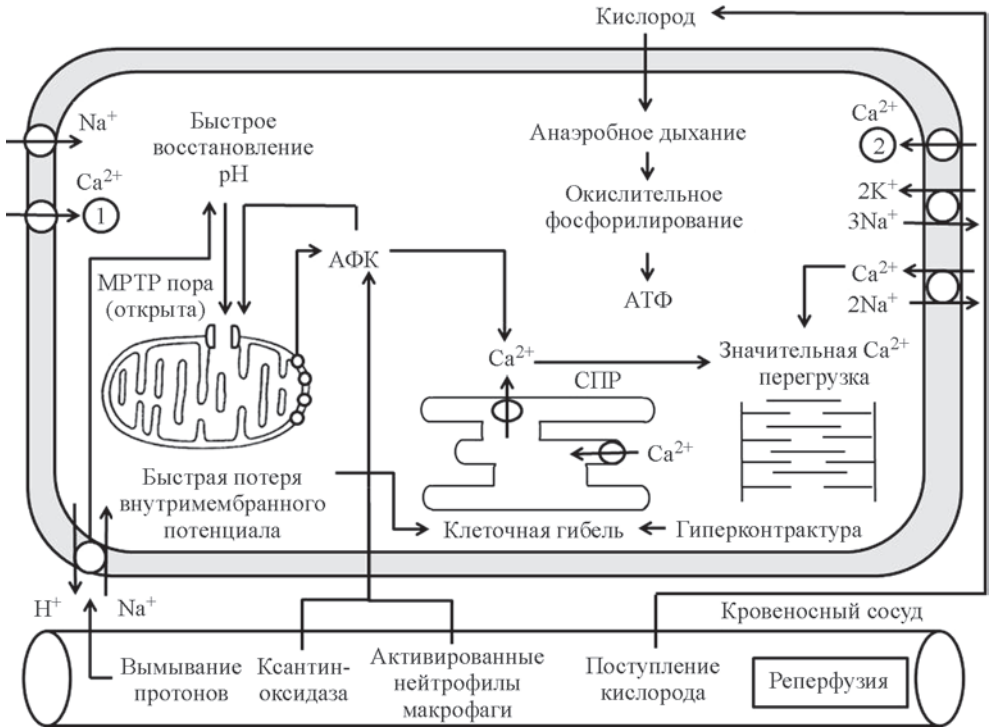


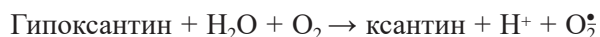
Рис. 2. Основные метаболические события, возникающие при реперфузии в кардиомиоцитах.

СПР — саркоплазматический ретикулум, МРТ-пора — mitochondrial permeability transition pore (MPTP), АФК — активные формы кислорода. 1 — Ca^{2+} -канал L-типа, 2 — канал TRPV4 (transient receptor potential vanilloid channel 4).

мализации внутриклеточного pH. Массивный приток Na^+ и внутриклеточная Ca^{2+} -перегрузка происходят за счет усиления $2\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -обмена [114] (рис. 2). Важность Na^+/H^+ -обменника и $\text{Na}^+/\text{HCO}_3^-$ -симпортера в реперфузионном повреждении сердца подтверждают исследования М. V. Cohen и соавт. [27] и А. Rodriguez-Sinovas и соавт. [121]. В опытах на изолированном сердце кролика осуществляли коронароокклюзию (90 мин) и реперфузию (2 ч) [27]. Было показано, что 2-минутная реперфузия гиперкапническим буфером (pH 6.9) способствует уменьшению соотношения зона инфаркта/область риска (ЗИ/ОР) в 3 раза, где зона риска — зона ишемии-реперфузии [27]. В исследовании, которое было выполнено на свиньях с коронароокклюзией (60 мин) и реперфузией (2 ч) [121], выяснилось, что 3-минутная реперфузия сердца кислым (pH 6.4) раствором Кребса после коронароокклюзии вызывает уменьшение индекса ЗИ/ОР в 1.5 раза. Эти факты свидетельствуют о важной роли Na^+/H^+ -обменника и $\text{Na}^+/\text{HCO}_3^-$ -симпортера в реперфузионном повреждении сердца. Важную роль в Ca^{2+} -перезагрузке играют Ca^{2+} -каналы L-типа (рис. 2). Предупреждение Ca^{2+} -перезагрузки с помощью интракоронарного введения ингибитора Ca^{2+} -каналов L-типа дилтиазема во время реперфузии оказывает инфаркт-лимитирующий эффект [59]. Такой же эффект оказывает антагонист Ca^{2+} -каналов L-типа верапамил при внутривенном введении за 5 мин до реперфузии [91]. В последнее время появились данные о том, что причиной Ca^{2+} -перезагрузки может быть открытие каналов TRP (Transient receptor potential

channels — транзиторный рецепторный потенциал). Это неселективные каналы, проводящие катионы (рис. 2). В 2017 г. были опубликованы результаты экспериментов на мышах, у которых вызывали коронароокклюзию (30 мин) с последующей реперфузией [36]. Длительность реперфузии — 24 ч. Селективный ингибитор ванилоидных TRPV4-каналов HC-067047 вводили внутривенно каждые 8 ч, первую инъекцию делали в момент начала реперфузии. Препарат HC-067047 оказывал инфаркт-лимитирующий эффект, начиная с дозы 5 мг/кг. Оптимальная доза — 10 мг/кг. У мышей с делецией гена, кодирующего TRPV4, размер инфаркта был в 2 раза меньше, чем у обычных особей [36]. Агонист TRPV4 GSK1016790A, напротив, увеличивал размер инфаркта. В экспериментах на культуре кардиомиоцитов H9C2 показано существование функционально активных TRPV4 в клетках сердца [150]. Активатор TRPV4 GSK1016790A вызывал подъем $[Ca^{2+}]_i$, начиная с концентрации 100 нМ, антагонист TRPV4-каналов HC-067047 (1 мкМ) устранял этот эффект. Гипоксия-реоксигенация (Г-Р) кардиомиоцитов H9C2 вызывала повышение $[Ca^{2+}]_i$, добавление в среду инкубации GSK1016790A усугубляло Ca^{2+} -перегрузку, а ингибитор TRPV4 HC-067047, напротив, уменьшал реоксигенационную Ca^{2+} -перегрузку. Эти данные говорят о том, что TRPV4 участвуют в реоксигенационной Ca^{2+} -перегрузке клеток сердца, а блокада этих ванилоидных рецепторов может повышать устойчивость клеток сердца к гипоксии-реоксигенации. Кальциевая перегрузка, которая возникает по вышеперечисленным причинам, вызывает гиперконтрактуру кардиомиоцитов, которая на уровне сердца проявляется как оглушение (stunning) сердца [121].

Внезапная активация аэробного метаболизма приводит к всплеску продукции активных форм кислорода (АФК). АФК являются важными медиаторами реперфузионного повреждения сердца. При восстановлении перфузии АФК имеют как минимум три источника: митохондриальная дыхательная цепь [18]; ксантиноксидаза, которая действует на гипоксантин и ксантин [108], и НАДФН оксидазы (NADPH oxidase, Nox) из активированных нейтрофилов и макрофагов [58, 64], которые поступают в ткань миокарда при восстановлении кровотока. Кроме того, источником АФК может быть Nox кардиомиоцитов, которые экспрессируют Nox1, Nox2, Nox4 [18, 88]. Следует отметить, что в миокарде человека ксантиноксидаза отсутствует [37]. У животных ксантиноксидаза генерирует образование супероксидного радикала (O_2^{\bullet})



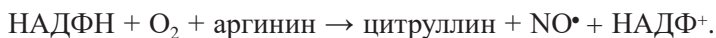
NADPH-оксидаза также катализирует образование O_2^{\bullet}



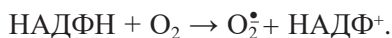
Митохондрии являются важным источником O_2^{\bullet} . Этот свободный радикал образуется комплексом I и комплексом III дыхательной цепи [18]. Супероксидный радикал, который генерируется комплексом I, поступает в матрикс, а O_2^{\bullet} , который генерируется комплексом III, поступает в матрикс и межмембранное пространство митохондрий [18, 88].

В нормальных условиях NO-синтаза (NOS) катализирует образование оксида азота (NO^{\bullet}) из L-аргинина с использованием тетрагидробиоптерина (BH4) в качестве кофактора. В условиях ишемии-реперфузии синтез BH4 нарушается. Недостаток BH4 приводит к разобщению NOS, которая начинает синтезировать O_2^{\bullet} вместо NO [4, 18].

В нормальных условиях NOS катализирует реакцию



В условиях ишемии-реперфузии NOS катализирует реакцию



Дисмутация супероксидного аниона происходит либо спонтанно, либо путем реакции, катализируемой супероксиддисмутазой (СОД), вызывает образование перекиси водорода (H_2O_2), которая относительно стабильна *in vivo* по сравнению с другими молекулами АФК. H_2O_2 является липидорастворимым соединением и может свободно диффундировать через мембраны, действуя как физиологическая сигнальная молекула, путем селективного окисления целых белков [18].

АФК вызывают перекисное окисление липидов, это ведет к повреждению мембран, в том числе мембран саркоплазматического ретикулула, что усугубляет Ca^{2+} -перегрузку [101]. АФК активируют и инактивируют различные ферменты [14, 15, 38, 43, 73, 116, 148]. Они повреждают клеточные структуры, включая ДНК [18]. Восстановление нейтрального рН во время реперфузии ведет к исчезновению ингибирующих эффектов H^+ на МРТ пору (mitochondrial permeability transition pore) [109]. АФК и Ca^{2+} , в избытке присутствующие в цитоплазме, вызывают открытие МРТ поры [55, 109]. Открытие этой поры способствует выходу из митохондрий белков индукторов апоптоза цитохрома с и АИФ (apoptosis inducing factor) [54, 85], а ингибирование этой поры во время реперфузии защищает сердце от реперфузионного повреждения [57, 110]. Цитохром с и АИФ являются индукторами апоптоза, поэтому их поступление в цитоплазму индуцирует апоптоз [54, 85]. Кроме того, открытие МРТ поры вызывает снижение $\Delta\psi$ (потенциал на внутренней мембране митохондрий), что ведет к снижению синтеза АТФ митохондриями, а если процесс затрагивает все митохондрии, то это может заканчиваться гибелью клетки в результате некроза [54, 109].

Молекулярный механизм гибели клеток при реперфузии. Существует три основные формы гибели клетки, которые морфологически существенно отличаются друг от друга: апоптоз, аутофагия, некроз [47]. Возможно, что некроз является наиболее распространенным процессом гибели клеток во время реперфузии миокарда. Морфологически некроз характеризуется увеличением объема клеток (онкоз), набуханием митохондрий, активацией лизосом, разрывом плазматической мембраны и высвобождением внутриклеточного содержимого [47]. Некоторые из высвобождаемых белков (тропонин I, креатинкиназа-МВ) используются для диагностики острого инфаркта миокарда. Выделенные внутриклеточные белки стимулируют сильную воспалительную (и иммуногенную) реакцию, что дополнительно усиливает клеточное повреждение [6, 146]. Обычно под некрозом понимают нерегулируемую форму гибели клетки. Вместе с тем выделяют регулируемый некроз, вызванный открытием МРТ поры (МРТ-driven necrosis), и некроптоз [47], о котором речь пойдет ниже.

Известен ряд механизмов, ведущих к клеточному некрозу при реперфузии. К ним относятся: а) окислительный стресс, который вызывает повреждение сарколеммы; б) повышенная активность деструктивных ферментов, например калпаинов (цитозольные Ca^{2+} -активируемые цистеиновые протеазы), которые активируются при Ca^{2+} -перегрузке кардиомиоцитов, вызывают протеолиз, повышают хрупкость клеточных структур, повреждают цитоскелет и сарколемму [65, 112, 123, 124]; в) осмотический стресс, который вызван Na^+ - и Ca^{2+} -перегрузкой,

приводит к увеличению количества воды в клетках и как следствие к их набуханию. В условиях поврежденного цитоскелета это ведет к осмотической хрупкости и разрыву сарколеммы [105, 107, 127]. Если гиперконтрактура кардиомиоцитов встречается прежде всего в реперфузионном миокарде [124], то коагуляционный некроз выявляется главным образом в миокарде, подвергнутом длительной ишемии без реперфузии [144].

К концу XX в. сформировалось устойчивое мнение, что клетка может погибнуть как в результате неуправляемого процесса, которым является некроз, так и в результате программируемой клеточной смерти (programmed cell death) — апоптоза. Ситуация изменилась в 2005 г., когда группа американских исследователей открыла регулируемый некроз, который они назвали некроптозом (англ. necroptosis) [31]. Тогда же были получены данные о том, что блокатор некроптоза некростатин-1 является ингибитором RIP киназы (receptor interaction protein kinase) [31]. Сегодня установлено, что некроптоз способны вызывать агонисты «рецепторов смерти» (death receptors): фактор некроза опухолей- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α), Fas-лиганд (first apoptosis signal), TRAIL (TNF-related apoptosis-inducing ligand) [23, 31, 56, 158]. Кроме того, некроптоз может быть следствием активации рецепторов TLR3/4 (Toll-like receptors 3 and 4) липополисахаридами бактерий [23, 50, 158] или результатом стимуляции рецепторов интерферона- γ [23, 56]. За активацией рецепторов смерти следует аутофосфорилирование и активация RIPK1 и RIPK3 [50]. Образуется комплекс (некросома), содержащий несколько фосфорилированных молекул RIPK1 и RIPK3. Некросома катализирует фосфорилирование псевдокиназы MLKL (mixed lineage kinase domain-like) [50]. Фосфорилированные молекулы MLKL олигомеризуются, транслоцируются в плазматическую мембрану, где образуют пору, что ведет к повреждению клеточной мембраны и в конечном итоге индуцирует гибель клетки в результате некроптоза [50].

В 2007 г. было показано, что внутривенное введение некростатина-1 в начале реперфузии способствует уменьшению размера инфаркта у мышей [89]. В 2012 г. было показано, что введение некростатина-1 перед реперфузией приводит к уменьшению размера инфаркта и сохранению насосной функции сердца у мышей [106]. Инфаркт-лимитирующий эффект некростатина-1 был подтвержден и в экспериментах на изолированном перфузируемом сердце крысы [33]. На модели ишемического и реперфузионного повреждения сердца у свиней было показано, что внутривенное введение некростатина-1 перед реперфузией способно эффективно уменьшить размер инфаркта и сохранить функцию левого желудочка [84]. Эти данные подчеркивают важную роль некроптоза в РП сердца.

В 1972 г. J. F. Kerr и соавт. [72] открыли апоптоз — регулируемый процесс клеточной смерти под воздействием внутренних или внешних стимулов. В отличие от некроптоза, где ключевую роль играют RIPK1, RIPK3 MLKL, апоптоз является регулируемой каспаз-зависимой клеточной смертью, которая сопровождается уменьшением клеточного объема, конденсацией хроматина (кариопикноз) и последующей фрагментацией хроматина (кариорексис) [72, 85]. Фрагментация клетки и хроматина завершается формированием апоптотических телец (apoptotic bodies), окруженных клеточной мембраной [72]. Апоптотические тельца поглощаются фагоцитами, что позволяет избежать неизбежного выделения внутриклеточных компонентов и последующего воспалительного ответа, характерного для некроза и некроптоза [29]. Апоптоз в отличие от некроза является АТФ-зависимым процессом, который не протекает в случае падения уровня АТФ в клетке до нулевых значений, что может наблюдаться в условиях ишемии. Поэтому апоптоз, начавшись во время ишемии, усили-

вается при реперфузии [32]. Внутренним стимулом (intrinsic pathway — внутренний путь), вызывающим апоптоз, является открытие МРТ поры с входом в цитоплазму индукторов апоптоза: АИФ и цитохрома с. Последний участвует в формировании апоптосомы, что требует затрат АТФ на ее формирование [85]. Апоптосома включает в свою структуру цитохром с, АРАФ-1 (apoptosis protease-activating factor 1) и прокаспазу-9, которая в результате протеолиза превращается в каспазу-9, которая в свою очередь обеспечивает протеолитическое превращение прокаспаз в каспазы-3, -6, -7 [85]. Следует отметить, что кровоток в зоне ишемии никогда не падает для нулевых значений и может достигать 17 % от исходной величины [145], а по другим данным — 1 % [74], поэтому отдельные клетки в зоне ишемии сохраняют способность к ресинтезу АТФ и, следовательно, могут подвергаться апоптозу. Внешний путь (extrinsic pathway) апоптоза может быть следствием активации «рецепторов смерти» (death receptors) или результатом прекращения стимуляции рецепторов зависимости (dependence receptors), последние являются рецепторами ростовых факторов (growth factors). В гибели клеток во время ишемии и реперфузии ключевую роль играют «рецепторы смерти», к которым относятся рецепторы: ФНО- α , Fas-лиганда (CD95L), TRAIL [85]. Эти же лиганды могут вызывать некроптоз в условиях фармакологической блокады апоптоза [31]. Сигнальный механизм активации «рецепторов смерти» наиболее часто рассматривается на примере Fas-рецептора (CD95), его взаимодействие с Fas-лигандами приводит к тримеризации и формированию интрацеллюлярного домена DISC (death-inducing signaling complex), который является частью Fas-рецептора. С указанным доменом связывается внутриклеточный адаптерный белок FADD (Fas-associating death domain-containing protein), происходит его олигомеризация [85], после чего FADD приобретает способность осуществлять протеолиз прокаспазы-8 до каспазы-8. Активная каспаза-8 высвобождается в цитозоль, где активирует эффекторные прокаспазы. Кроме того, каспаза-8 протеолитически активирует проапоптотический белок Bid, который относится к белкам семейства Bcl-2/Bax. Протеолиз ведет к образованию tBid (truncated Bid), он взаимодействует с МРТ порой, вызывая ее открытие и индукцию внутреннего пути апоптоза [85]. Апоптоз играет важную роль в ишемическом и особенно в реперфузионном повреждении сердца. Так, установлено, что ингибитор апоптоза Z-VAD-FMK повышает толерантность изолированного перфузируемого сердца морской свинки к действию ишемии и реперфузии [83]. Однако остается неясным, может ли селективное ингибирование апоптоза избирательно предупредить возникновение реперфузионного повреждения сердца.

Аутофагия — еще один регулируемый процесс клеточной смерти, который характеризуется лизосомальной деградацией белков, в том числе митохондриальных белков (митофагия) [128]. Термин аутофагия был изобретен в 1963 г. лауреатом Нобелевской премии Christian de Duve, который предположил существование клеточного механизма для переноса цитозольных составляющих в лизосомы для переваривания [75]. Известно, что существует три типа аутофагии. Макроаутофагия включает в себя образование пузырьков с двойной мембраной, называемых аутофагосомами, которые связывают клеточные белки, глюкоиды, липиды и органеллы, а затем доставляют их в лизосомы для деградации. Микроаутофагия относится к процессу, посредством которого клеточные элементы, подлежащие деградации, непосредственно поглощаются лизосомами [128]. Шаперон-опосредованная аутофагия (СМА, chaperone-mediated autophagy) характеризуется связыванием белков, содержащих последовательность KFERQ, с шапероном Hsc70, который переносит целевые белки в лизосомы при участии белка 2А лизосомальной мембраны (Lamp2А) зави-

симым образом [128]. Макроаутофагия (именно ее обычно называют аутофагией) имеет решающее значение для деградации органелл и адаптации к клеточному стрессу, тогда как две другие формы аутофагии постоянно участвуют в специализированных клеточных функциях [128, 131]. Современными знаниями о природе аутофагии мы во многом обязаны Нобелевскому лауреату 2016 г. Yoshinori Ohsumi.

На начальном этапе аутофагия сопровождается формированием фрагмента мембраны, который происходит из эндоплазматического ретикулума и который принято называть фагофора. При участии комплекса белков Beclin-Vps34 и при участии белка LC3 (microtubule-associated protein 1 light chain 3) происходит формирование везикулы, называемой аутофагосомой [118, 128]. В формировании аутофагосомы принимают участие более 30 белков Atg, кодируемых соответствующими генами [118, 128]. Белки parkin и p62 играют ключевую роль в митофагии [62, 128]. На заключительном этапе аутофагии аутофагосома сливается с лизосомой и образуется аутолизосома, в которой происходит переваривание внутриклеточных структур. Парадоксально, но клеточная смерть в результате аутофагии может иметь защитное значение при ишемии-реперфузии сердца [62]. Например, у свиней, подвергшихся 45-минутной окклюзии коронарной артерии и реперфузии, предполагаемый индуктор аутофагии хлорамфеникол уменьшал размер инфаркта [125]. Данные о роли аутофагии в реперфузионном повреждении (РП) миокарда у человека противоречивы. Сообщают, что аутофагия активируется в миокарде человека после воздействия ишемии-реперфузии [136]. Вместе с тем есть сведения о том, что кардиопротекторный феномен дистантного прекодиционирования реализуется без участия аутофагии [49].

Пироптоз является программируемой формой клеточной смерти, которая характеризуется фрагментацией ДНК, конденсацией ядер, а также зависимостью от каспаз (1, 4, 5, 11), т. е. процесс напоминает апоптоз, но отличается от последнего разрывом клеточной мембраны с последующей активацией воспалительной реакции [68]. Кроме того, пироптоз сопровождается усилением образования провоспалительных цитокинов интерлейкина-1 β и интерлейкина-18 [68]. Термин «пироптоз» впервые был предложен в 2001 г. [29]. Пироптоз сопровождается зависимым от каспазы-1 образованием пор в клеточной мембране с последующим исчезновением клеточного ионного градиента, отеком клетки и разрывом клеточной мембраны [42]. Каспаза-1 активируется мультибелковыми сигнальными комплексами — инфламасомами, содержащими CARD (caspase activation and recruitment domain) [68]. Пироптоз хорошо изучен как форма гибели фагоцитов [68]. Предполагают, что он участвует в реперфузионной гибели кардиомиоцитов [77]. Полагают, что активаторами CARD могут быть фрагменты митохондриальной ДНК (митодНК), освобождающиеся из некротизировавшихся клеток. Так, показано, что внутривенное введение перед реперфузией сердца эндонуклеазы III, которая гидролизует митодНК, способствует уменьшению соотношения ЗИ/ОР [154].

Ферроптоз является формой гибели клеток, индуктором которой являются ионы двухвалентного железа, которые участвуют в реакции Фентона



Образующийся гидроксильный радикал индуцирует перекисное окисление липидов (ПОЛ), которое завершается деструкцией клеточной мембраны и гибелью клетки [152]. Таким образом, ферроптоз, по сути дела, является некрозом, в котором ключевую роль играют ионы железа. Предупреждают воз-

никновение ферроптоза хелаторы ионов железа, например дефероксамин [152]. Было показано, что дефероксамин повышает устойчивость сердца к действию ишемии во время холодовой кардиopleгии [34]. Инфузия дефероксамина во время коронарного шунтирования, которое сопровождается кардиopleгической остановкой сердца и ишемией миокарда, уменьшала уровень продуктов ПОЛ и предупреждала РП сердца [115]. В то же время в исследовании, выполненном на свиньях с коронароокклюзией (45 мин) и реперфузией (3 ч), дефероксамин не оказывал инфаркт-лимитирующего эффекта [22]. Причина противоречивого характера представленных данных остается неясной.

Таким образом, реперфузия приводит к гибели клеток в результате некроза, некроптоза, апоптоза и, возможно, аутофагии и пироптоза. Роль ферроптоза в реперфузионном повреждении сердца требует дальнейшего изучения.

Симптоадреналовая система. Хорошо известно, что катехоламины оказывают положительный инотропный и хронотропный эффекты, которые ведут к увеличению потребности миокарда в кислороде. В условиях ограничения доставки кислорода при окклюзии коронарной артерии избыточная активация адренорецепторов катехоламинами неизбежно приводит к усилению гипоксии инфарктного миокарда и расширению зоны некроза. Экспериментальные данные свидетельствуют об увеличении уровня циркулирующего в крови норадреналина в ответ на коронароокклюзию [70, 94] и увеличении концентрации интерстициального норадреналина в зоне ишемии миокарда [45, 98, 103]. По данным Y. Fukui и соавт. [45], после коронароокклюзии уровень интерстициального норадреналина увеличивается в 200 раз. Клинические данные также свидетельствуют об увеличении уровня катехоламинов в крови пациентов с ОИМ [126, 138]. Способность антагониста β -адренорецепторов пропранолола ограничивать размер инфаркта при экспериментальной коронароокклюзии была впервые показана K. Reimer и соавт. [120]. Позднее было установлено, что антагонисты β -адренорецепторов способны ограничивать размер инфаркта при введении непосредственно перед реперфузией [91]. Следовательно, есть основания полагать, что антагонисты β -адренорецепторов могут ограничивать размер инфаркта и у пациентов с ОИМ.

Гуморальные факторы. Миокард находится под влиянием десятков, если не сотен, циркулирующих в крови гуморальных факторов. Остановимся только на тех из них, которые могут усугублять РП миокарда. Это прежде всего эндотелин-1 и ангиотензин II. Так, установлено, что оба пептида увеличивают общее периферическое сопротивление и артериальное давление [66, 95, 155], что ведет к увеличению нагрузки на миокард.

Установлено, что концентрация ангиотензина II в крови и в ткани миокарда увеличивается в ответ на коронароокклюзию [63, 94]. Блокада рецепторов ангиотензина II оказывала кардиопротекторный эффект у крыс с экспериментальным инфарктом миокарда [52]. Получены данные о том, что ОИМ приводит к увеличению уровня эндотелина-1 в плазме крови пациентов с ОИМ [32, 126]. Установлено, что эндотелин-1 может вызывать спазм коронарных артерий [9, 61], а антагонисты его рецепторов могут оказывать кардиопротекторный эффект при коронароокклюзии и реперфузии [111, 135].

Нейтрофилы и моноциты. Воспаление играет важную роль в РП миокарда. В 1983 г. J. L. Romson и соавт. [122] обнаружили, что введение собакам перед коронароокклюзией антител к нейтрофилам способствует уменьшению соотношения ЗИ/ОР на 43 %. Известно, что нейтрофилы и моноциты экспрессируют рецептор интегринов (CD11b/CD18) [141], который обеспечивает адгезию этих клеток. Показано, что введение собакам через 45 мин после коронароокклюзии антител к CD11b способствует уменьшению индекса ЗИ/ОР

на 46 % [133]. Сходные данные получили другие исследователи, использовавшие моноклональные антитела к CD11b/CD18 [134]. Данные о роли нейтрофилов в РП сердца человека противоречивы. Так, было показано, что количество нейтрофилов, циркулирующих в крови пациентов, существенно выше у больных ОИМ, чем у пациентов со стабильной стенокардией [143]. Кроме того, количество нейтрофилов коррелировало с увеличением уровня креатинкиназы в плазме крови [143]. В мультицентровом плацебо-контролируемом исследовании пациентам с ОИМ и подъемом сегмента ST перед реканализацией инфаркт-связанной коронарной артерии вводили антитела к CD11b/CD18 [40]. О размере инфаркта судили по уровню креатинкиназы-МВ. Кроме того, размер инфаркта оценивали с помощью однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с ^{99m}Tc-sestamibi. Участникам исследования не удалось обнаружить инфаркт-лимитирующий эффект антител к CD11b/CD18. Эти данные говорят о том, что нейтрофилы не играют существенной роли в РП сердца у человека. Неясно, почему данные экспериментов на животных и результаты клинического исследования столь сильно различаются.

В зону ишемии-реперфузии мигрируют не только нейтрофилы, но и моноциты/макрофаги. Их миграцию стимулирует хемокин MCP-1 (**m**onocyte **c**hemottractant **p**rotein-1). Исследование проводили на обычных мышах и мышах с дефицитом хемокинового рецептора-2 [58]. Оказалось, что размер инфаркта у мышей с генетическим дефицитом хемокинового рецептора-2 меньше, чем у обычных мышей. Если MCP-1 стимулирует миграцию макрофагов, то цитокин MIF (macrophage migration inhibitory factor), напротив, ингибирует этот процесс. Установлено, что MIF способствует уменьшению соотношения ЗИ/ОР у мышей с коронароокклюзией и реперфузией [93]. У мышей, нокаутированных по гену, кодирующему MIF, соотношение ЗИ/ОР выше, чем у обычных мышей [82]. Казалось бы, эти данные однозначно свидетельствуют, что ограничение миграции моноцитов в зону ишемии-реперфузии способствует уменьшению РП. Однако исследования на изолированных сердцах мышей Mif-/- показали, что сердца этих мышей менее устойчивы к ишемии-реперфузии, чем сердца обычных мышей [117]. Следовательно, кардиопротекторный эффект MCP-1 мог быть не связан с ограничением миграции макрофагов.

Таким образом, экспериментальные данные указывают на то, что миграция нейтрофилов и моноцитов в зону ишемии-реперфузии может иметь прямое отношение к РП сердца. Вместе с тем весомые доказательства участия указанных клеток в реперфузионном повреждении сердца у человека пока не предоставлены.

Тромбоциты. Известно, что тромбоциты активируются при остром коронарном синдроме и ОИМ [7, 87]. Параллельно с активацией наблюдается усиление экспрессии Р-селектина тромбоцитами [7, 87].

В 2002 г. была проверена гипотеза о том, что эффект тромбоцитов на миокард зависит от их активации [100]. Тромбоциты свиньи были получены за 48 мин до коронарной окклюзии, через 10 мин после реперфузии и после 60-минутной ложной операции. Экспрессия Р-селектина тромбоцитами была выше в тромбоцитах, изолированных при реперфузии, чем в тромбоцитах, изолированных до ишемии или после ложной операции. Изолированное перфузируемое сердце крыс подвергали глобальной ишемии (60 мин) и реперфузии (60 мин). За 5 мин до глобальной ишемии тромбоциты добавляли в раствор, которым перфузировали изолированные сердца крыс. Выброс лактатдегидрогеназы (ЛДГ) во время реперфузии был сходным в сердцах, которые перфузировали раствором с тромбоцитами, изолированными перед коронароокклюзией или после ложной операции. Однако выброс ЛДГ увеличивался,

если тромбоциты были изолированы из крови свиней во время реперфузии. Активация тромбоцитов тромбином увеличивала экспрессию Р-селектина и высвобождение ЛДГ из изолированного сердца крысы. Была установлена тесная корреляция между экспрессией Р-селектина и высвобождением ЛДГ и накоплением тромбоцитов в миокарде. Авторы заключили [100], что патогенный эффект тромбоцитов на реперфузионный миокард зависит от их активации, которая характеризуется экспрессией Р-селектина. Указанная экспрессия усиливается в ответ на ишемию-реперфузию. Представленные факты говорят о том, что тромбоциты играют важную роль в РП сердца.

Тромбоксан А синтезируется тромбоцитами и в меньшей степени некоторыми кровеносными сосудами [129]. Тромбоксаны сужают сосуды, повышают артериальное давление и активируют агрегацию тромбоцитов [129]. В исследовании, выполненном на кошках, были получены данные о том, что инфузия антагониста рецепторов тромбоксана ВМ-13505 перед реперфузией обеспечивает уменьшение соотношения ЗИ/ОР [10].

Тромбоциты экспрессируют GPIIb/IIIa-рецептор (интегрин α IIb β 3), который является рецептором фибриногена, фактора Виллебранда, фибронектина, виторонектина [74]. Рецептор GPIIb/IIIa, по-видимому, тоже участвует в реперфузионном повреждении сердца, поскольку блокада этого рецептора препаратом МК-0852 способствовала уменьшению соотношения ЗИ/ОР после коронароокклюзии (1 ч) и реперфузии (3 ч). В то же время МК-0852 не влиял на размер области риска и кровотока в зоне ишемии [74]. Следовательно, МК-0852 не только ингибировал агрегацию тромбоцитов, но и препятствовал выбросу из тромбоцитов биологически активных веществ, которые усугубляют ишемическое и реперфузионное повреждение сердца. При продолжительной коронароокклюзии (3 ч) и реперфузии (3 ч) ингибирование GPIIb/IIIa-рецептора тирофибаном способствовало улучшению микроциркуляции в зоне реперфузии, препятствуя тем самым формированию феномена невосстановленного кровотока no-reflow [86].

Пуринергический рецептор P2Y₁₂ (агонист аденозиндифосфата) является еще одним рецептором, который экспрессируют тромбоциты. Блокаторы P2Y₁₂ рецепторов (кангрелор, тиклопидин, клопидогрел, прасугрел, тикагрелор) являются ингибиторами агрегации тромбоцитов, которые используются для восстановления коронарной перфузии и профилактики повторных ишемических событий при ОИМ [24, 25]. В последние годы появились данные о том, что антагонист P2Y₁₂-рецепторов кангрелор может не только ингибировать агрегацию тромбоцитов, но и ограничивать размер экспериментального инфаркта миокарда у кроликов [153]. Согласно данным Х. М. Yang и соавт. [153], кангрелор ограничивает размер очага некроза, когда его вводят внутривенно перед реперфузией, т. е. действует в ситуации, максимально приближенной к клинической. Установлено, что инфаркт-лимитирующий эффект кангрелора не проявляется в опытах на изолированном перфузируемом сердце кролика [153]. Этот факт является косвенным подтверждением участия тромбоцитов в реализации кардиопротекторного влияния кангрелора. Однако защитный эффект кангрелора, по всей видимости, не связан с изменением агрегации тромбоцитов, поскольку аспирин, который также ингибирует агрегацию тромбоцитов, не влиял на размер инфаркта [153]. Такой же инфаркт-лимитирующий эффект оказывал антагонист P2Y₁₂-рецепторов тикагрелор при введении крысам за 5 мин до реперфузии [157]. Эти данные говорят о важной роли тромбоцитарных P2Y₁₂-рецепторов в регуляции устойчивости сердца к действию реперфузии. У крыс, получавших ингибитор сфингозинкиназы диметилсфингозин, кангрелор не защищал сердце от действия реперфузии [26]. Таким обра-

зом, защитный механизм кангрелора, по-видимому, связан с усилением синтеза сфингозин-1-фосфата, который высвобождается из тромбоцитов [80] и в экспериментах на изолированном перфузируемом сердце крыс может оказывать кардиопротекторный эффект [71]. Кроме того, сфингозин-1-фосфат способен предупреждать РП сердца *in vivo* [39].

Эти факты свидетельствуют о том, что тромбоциты играют важную роль в РП сердца.

Основные проявления реперфузионного повреждения сердца. При экспериментальных исследованиях и в ходе клинических наблюдений трудно отделить РП от ишемического, поэтому в данном разделе речь пойдет о проявлениях ишемического и реперфузионного повреждения сердца. Наиболее характерным проявлением ишемии и реперфузии сердца является некроз и появление в крови маркеров некроза кардиомиоцитов: креатинкиназы-МВ, тропонина I, тропонина T [41, 104].

Другим проявлением коронароокклюзии и реперфузии являются желудочковые аритмии [104, 149]. Некоторые авторы полагают, что желудочковая фибрилляция, которая возникает во время возобновления коронарной перфузии, может быть причиной внезапной сердечной смерти [149]. Жизнеугрожающие аритмии (желудочковая тахикардия и фибрилляция) при ОИМ встречаются сравнительно редко. При госпитализации желудочковая фибрилляция была зарегистрирована у 3 % больных ОИМ, а желудочковая тахикардия у 8.7 % пациентов с ОИМ [81]. В госпитале желудочковые экстрасистолы возникали только у 9 % больных с ОИМ, а жизнеугрожающие аритмии фиксируются чрезвычайно редко [139]. Подобное положение дел объясняется медикаментозной терапией, которую получают больные с ОИМ, и тем, что реперфузионные желудочковые аритмии с высокой частотой возникают после кратковременной ишемии (10—20 мин) [90, 149]. После продолжительной ишемии (45 мин) обычно фиксируются только единичные желудочковые экстрасистолы [96].

Оглушение (*stunning*) миокарда является наиболее опасным осложнением ОИМ [104], причиной которого является Ca^{2+} -перегрузка кардиомиоцитов. Оглушение миокарда ведет к острой сердечной недостаточности — кардиогенному шоку. Установлено, что чем выше пик КФК-МВ у пациентов с ОИМ, тем меньше фракция выброса левого желудочка и тем выше вероятность неблагоприятного исхода в течение одного года после инфаркта [35]. В многоцентровое исследование, выполненное в 2015 г., был включен 1701 больной с ОИМ и подъемом сегмента ST [130]. Для оценки размера очага некроза использовали определение уровня КФК-МВ. Пациентов разделили на 3 группы: малый инфаркт (подъем КФК-МВ в ≤ 2 раза выше нормы); средний инфаркт (подъем КФК-МВ от >2 до ≤ 5 раз выше нормы); большой инфаркт (подъем КФК-МВ в >5 раз выше нормы) [130]. У пациентов с малым размером инфаркта миокарда кардиогенный шок развивался в 8 % случаев, а у больных с большим инфарктом он был выявлен в 11.8 % наблюдений [130]. Согласно данным R. A. Vugne и соавт. [17], кардиогенный шок возникает у 6.1 % больных с ОИМ. Известно, что кардиогенный шок является одним из наиболее опасных осложнений ОИМ, смертность при нем может достигать 50 %.

Феномен невосстановленного кровотока (*no-reflow*) в большей мере является проявлением ишемического, чем реперфузионного, повреждения сердца. Термин «*no-reflow*» в научный обиход впервые ввели W. K. Summers и R. L. Jamison [140], которые обнаружили, что после длительной ишемии почек кровотоки во время реперфузии восстанавливаются не в полном объеме. В 1974 г. R. A. Kloner и соавт. установили [78], что глубокие нарушения микроциркуляции отмечаются также и после ишемии и реперфузии сердца. У собак

вызывали коронароокклюзию продолжительностью 40 или 90 мин, затем удаляли лигатуру с коронарной артерии. Внутривенно вводили газовую сажу и тиофлавин S (флуоресцентный краситель, осуществляющий прижизненную окраску эндотелия). Инъекцию осуществляли в момент снятия лигатуры или через 10, 20 мин от момента начала реперфузии. Оказалось, что после 40-минутной ишемии отмечается полное восстановление коронарной микроциркуляции, а после 90-минутной ишемии полностью восстановить коронарный кровоток не удастся [78]. Электронная микроскопия в зоне no-reflow позволила обнаружить поврежденные эндотелиоциты, микротромбы и нити фибрина в микрососудах. Авторы предположили, что феномен no-reflow мог быть следствием повреждения эндотелиоцитов и результатом формирования микротромбозов. Позднее R. A. Kloner и соавт. [79] показали, что в зоне ишемии признаки необратимого повреждения микрососудов фиксируются только через 60—90 мин от начала коронароокклюзии. Исследователи [76] попытались выяснить, может ли тромболизис повлиять на проявления феномена no-reflow. У собак моделировали коронароокклюзию (3 ч) и реперфузию (3 ч). Половине животных внутривенно инфузировали стрептокиназу — тромболитический фермент, который применяют для лечения острого инфаркта миокарда. Оказалось, что инфузия стрептокиназы не оказала влияния ни на размер инфаркта, ни на состояние микроциркуляторного русла [76]. Следовательно, тромбозы микрососудов не играют существенной роли в патогенезе феномена невосстановленного кровотока. Феномен no-reflow имеет место и в реальной клинической практике. У многих пациентов с ОИМ восстановить коронарную перфузию в полном объеме не удастся, несмотря на успешную реканализацию инфаркт-связанной коронарной артерии [16, 46, 60, 151]. По некоторым данным у 34 % пациентов, перенесших ОИМ, во время реперфузии отмечается феномен no-reflow [46]. В настоящее время принято считать, что ключевую роль в формировании феномена no-reflow играют следующие события: 1) микроваскулярная обструкция, вызванная набуханием клеток эндотелия [11]; 2) агрегация форменных элементов крови в микрососудах; 3) повышение вязкости крови [19, 53, 99]; 4) нарушение эндотелий-зависимой и эндотелий-независимой вазодилатации [92].

Таким образом, основными клиническими проявлениями РП сердца являются: некроз, аритмии, сократительная дисфункция, феномен no-reflow.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Установлено, что Ca^{2+} -перегрузка кардиомиоцитов и усиление продукции активных форм кислорода играют ключевую роль в РП кардиомиоцитов. Показано, что реперфузия приводит к гибели клеток в результате некроза, некроптоза, апоптоза и, возможно, аутофагии и пироптоза. Роль ферроптоза в РП сердца требует дальнейшего изучения. Повышение активности симпатoadреналовой системы негативно влияет на устойчивость сердца к действию реперфузии. Ангиотезин II и эндотелин-1 усугубляют РП сердца. Установлено, что тромбоциты играют важную роль в ишемическом и реперфузионном повреждении сердца. Основными клиническими проявлениями ишемического и реперфузионного повреждений сердца являются: некроз, желудочковые аритмии, сократительная дисфункция, феномен no-reflow.

Статья подготовлена при поддержке РФФИ. Раздел, посвященный тромбоцитам, написан в рамках государственного задания АААА-А15-

115120910024-0/. Авторы выражают признательность Н. А. Данильченко за техническую помощь при подготовке статьи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- [1] Маслов Л. Н., Барбараи О. Л. Фармакологические подходы к ограничению размера инфаркта миокарда у пациентов с острым инфарктом миокарда. Эксперим. клин. фармакология 81(3): 75—82. 2018.
- [2] Сыркина А. Г., Белокопытова Н. В., Марков В. А., Эрлих А. Д. Как выполняются Национальные клинические рекомендации по лечению острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST в среднеурбанизированном городе Сибири по данным регистра РЕКОРД, 2. Сиб. мед. журн. (Томск) 28(3): 19—23. 2013.
- [3] Agrawal V., Gupta J. K., Qureshi S. S., Vishwakarma V. K. Role of cardiac renin angiotensin system in ischemia reperfusion injury and preconditioning of heart. Indian Heart J. 68(6): 856—861. 2016.
- [4] Alkatis M. S., Crabtree M. J. Recoupling the cardiac nitric oxide synthases: tetrahydrobiopterin synthesis and recycling. Curr. Heart Fail Rep. 9(3): 200—210. 2012.
- [5] Alker K. J., Bellows S. D., Kloner R. A. Stuttering reperfusion of ischemic myocardium does not exacerbate myocardial infarction: evidence against lethal cell reperfusion injury in the rabbit. J. Thromb. Thrombolysis. 3(3): 185—188. 1996.
- [6] Arslan F., Keogh B., McQuirk P., Parker A. E. TLR2 and TLR4 in ischemia reperfusion injury. Mediators Inflamm. 2010: 704202. 2010.
- [7] Ault K. A., Cannon C. P., Mitchell J., McCahan J., Tracy R. P., Novotny W. F., Reimann J. D., Braunwald E. Platelet activation in patients after an acute coronary syndrome: results from the TIMI—12 trial. J. Am. Coll. Cardiol. 33(3): 634—639. 1999.
- [8] Baxter G. F. The neutrophil as a mediator of myocardial ischemia-reperfusion injury: time to move on. Basic. Res. Cardiol. 97(4): 268—275. 2002.
- [9] Baydoun A. R., Peers S. H., Cirino G., Woodward B. Effects of endothelin-1 on the rat isolated heart. J. Cardiovasc. Pharmacol. 13 (Suppl. 5): S193—S196. 1989.
- [10] Bhat A. M., Sacks H., Osborne J. A., Lefler A. M. Protective effect of the specific thromboxane receptor antagonist, BM-13505, in reperfusion injury following acute myocardial ischemia in cats. Am. Heart J. 117(4): 799—803. 1989.
- [11] Boag S. E., Andreano E., Spyridopoulos I. Lymphocyte communication in myocardial ischemia/reperfusion injury. Antioxid. Redox Signal. 26(12): 660—675. 2017.
- [12] Brar B. K., Stephanou A., Liao Z., O'Leary R. M., Pennica D., Yellon D. M., Latchman D. S. Cardiotrophin-1 can protect cardiac myocytes from injury when added both prior to simulated ischaemia and at reoxygenation. Cardiovasc. Res. 51(2): 265—274. 2001.
- [13] Braunwald E., Kloner R. A. Myocardial reperfusion: a double-edged sword? J. Clin. Invest. 76(5): 1713—1719. 1985.
- [14] Burgoyne J. R., Madhani M., Cuello F., Charles R. L., Brennan J. P., Schröder E., Browning D. D., Eaton P. Cysteine redox sensor in PKGI α enables oxidant-induced activation. Science. 317(5843): 1393—1397. 2007.
- [15] Burgoyne J. R., Rudyk O., Cho H. J., Prysyzhna O., Hathaway N., Weeks A., Evans R., Ng T., Schröder K., Brandes R. P., Shah A. M., Eaton P. Deficient angiogenesis in redox-dead Cys17Ser PKARI knock-in mice. Nat. Commun. 10: 7920—7928. 2015.
- [16] Butler M. J., Chan W., Taylor A. J., Dart A. M., Duffy S. J. Management of the no-reflow phenomenon. Pharmacol. Ther. 132(1): 72—85. 2011.
- [17] Byrne R. A., Ndrepepa G., Braun S., Tiroch K., Mehilli J., Schulz S., Schömig A., Kastrati A. Peak cardiac troponin-T level, scintigraphic myocardial infarct size and one-year prognosis in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction. Am. J. Cardiol. 106(9): 1212—1217. 2010.
- [18] Cadenas S. ROS and redox signaling in myocardial ischemia-reperfusion injury and cardioprotection. Free Radic. Biol. Med. 117: 76—89. 2018.
- [19] Cecchi E., Liotta A. A., Gori A. M., Valente S., Giglioli C., Lazzari C., Sofi F., Gensini G. F., Abbate R., Mannini L. Relationship between blood viscosity and infarct size in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. Int. J. Cardiol. 134(2): 189—194. 2009.

- [20] *Cerra F. B., Lajos T. Z., Montes M., Siegel J. H.* Hemorrhagic infarction: A reperfusion injury following prolonged myocardial ischemic anoxia. *Surgery*. 78(1): 95—104. 1975.
- [21] *Chandra R., Baumann F. G., Goldman R. A.* Myocardial reperfusion, a cause of ischemic injury during cardiopulmonary bypass. *Surgery*. 80(2): 266—276. 1976.
- [22] *Chatziathanasiou G. N., Nikas D. N., Katsouras C. S., Kazakos N. D., Bouba V., Vougiouklakis T., Naka K. K., Michalis L. K.* Combined intravenous treatment with ascorbic acid and desferrioxamine to reduce myocardial reperfusion injury in an experimental model resembling the clinical setting of primary PCI. *Hellenic J. Cardiol*. 53(3): 195—204. 2012.
- [23] *Chen D., Yu J., Zhang L.* Necroptosis: an alternative cell death program defending against cancer. *Biochim. Biophys. Acta*. 1865(2): 228—236. 2016.
- [24] *Cohen M. V., Downey J. M.* Combined cardioprotectant and antithrombotic actions of platelet P2Y₁₂ receptor antagonists in acute coronary syndrome: just what the doctor ordered. *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* 19(2): 179—190. 2014.
- [25] *Cohen M. V., Downey J. M.* The impact of irreproducibility and competing protection from P₂Y₁₂ antagonists on the discovery of cardioprotective interventions. *Basic Res. Cardiol*. 112(6): 64. 2017.
- [26] *Cohen M. V., Yang X. M., White J., Yellon D. M., Bell R. M., Downey J. M.* Cangrelor-mediated cardioprotection requires platelets and sphingosine phosphorylation. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 30(2): 229—232. 2016.
- [27] *Cohen M. V., Yang X. M., Downey J. M.* The pH hypothesis of postconditioning: staccato reperfusion reintroduces oxygen and perpetuates myocardial acidosis. *Circulation*. 115(14): 1895—1903. 2007.
- [28] *Consolini A. E., Ragone M. I., Bonazzola P., Colareda G. A.* Mitochondrial bioenergetics during ischemia and reperfusion. *Adv. Exp. Med. Biol.* 982: 141—167. 2017.
- [29] *Cookson B., Brennan M.* Pro-inflammatory programmed cell death. *Trends Microbiol*. 9(3): 113—114. 2001.
- [30] *Coughlin T. R., Levitsky S., O'Donoghue M., Feinberg H.* Effects of augmented myocardial blood flow on posts ischemic reperfusion injury. *Surg. Forum*. 30: 262—264. 1979.
- [31] *Degterev A., Huang Z., Boyce M., Li Y., Jagtap P., Mizushima N., Cuny G. D., Mitchison T. J., Moskowitz M. A., Yuan J.* Chemical inhibitor of nonapoptotic cell death with therapeutic potential for ischemic brain injury. *Nat. Chem. Biol.* 1(2): 112—119. 2005.
- [32] *Di Pasquale P., Paterna S., Parrinello G., Bucca V., Cannizzaro S., Pipitone F., Maringhini G., Scalzo S., Licata G.* Captopril does not affect plasma endothelin-1 during thrombolysis and reperfusion. *Int. J. Cardiol*. 51(2): 131—135. 1995.
- [33] *Dmitriev Y. V., Minasian S. M., Demchenko E. A., Galagudza M. M.* Study of cardioprotective effects of necroptosis inhibitors on isolated rat heart subjected to global ischemia-reperfusion. *Bull. Exp. Biol. Med.* 155(2): 245—248. 2013.
- [34] *Dobsak P., Siegelova J., Wolf J. E., Rochette L., Eicher J. C., Vasku J., Kuchtickova S., Horiky M.* Prevention of apoptosis by Deferoxamine during 4 hours of cold cardioplegia and reperfusion: in vitro study of isolated working rat heart model. *Pathophysiology*. 9(1): 27. 2002.
- [35] *Dohi T., Maehara A., Brener S. J., G n reux P., Gershlick A. H., Mehran R., Gibson C. M., Mintz G. S., Stone G. W.* Utility of peak creatine kinase-MB measurements in predicting myocardial infarct size, left ventricular dysfunction, and outcome after first anterior wall acute myocardial infarction (from the INFUSE-AMI trial). *Am. J. Cardiol*. 115(5): 563—570. 2015.
- [36] *Dong Q., Li J., Wu Q. F., Zhao N., Qian C., Ding D., Wang B. B., Chen L., Guo K. F., Fu D., Han B., Liao Y. H., Du Y. M.* Blockage of transient receptor potential vanilloid 4 alleviates myocardial ischemia/reperfusion injury in mice. *Sci. Rep.* 7: 42678. 2017.
- [37] *Eddy L. J., Stewart J. R., Jones H. P., Engerson T. D., McCord J. M., Downey J. M.* Free radical-producing enzyme, xanthine oxidase, is undetectable in human hearts. *Am. J. Physiol.* 253(3, pt 2): H709—H711. 1987.
- [38] *Erickson J. R., Pereira L., Wang L., Han G., Ferguson A., Dao K., Copeland R. J., Despa F., Hart G. W., Ripplinger C. M., Bers D. M.* Diabetic hyperglycaemia activates CaMKII and arrhythmias by O-linked glycosylation. *Nature* 502(7471): 372—376. 2013.
- [39] *Fang R., Zhang L. L., Zhang L. Z., Li W., Li M., Wen K.* Sphingosine 1—phosphate postconditioning protects against myocardial ischemia/reperfusion injury in rats via mitochondrial signaling and Akt-Gsk3  phosphorylation. *Arch. Med. Res.* 48(2): 147—155. 2017.

- [40] *Faxon D. P., Gibbons R. J., Chronos N. A., Gurbel P. A., Sheehan F., HALT-MI Investigators.* The effect of blockade of the CD11/CD18 integrin receptor on infarct size in patients with acute myocardial infarction treated with direct angioplasty: the results of the HALT-MI study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 40(7): 1199—1204. 2002.
- [41] *Ferrari R., Balla C., Malagù M., Guardigli G., Morciano G., Bertini M., Biscaglia S., Campo G.* Reperfusion damage — a story of success, failure, and hope. *Circ. J.* 81(2): 131—141. 2017.
- [42] *Fink S., Cookson B.* Caspase-1-dependent pore formation during pyroptosis leads to osmotic lysis of infected host macrophages. *Cell. Microbiol.* 8(11): 1812—1825. 2006.
- [43] *Finkel T.* Signal transduction by reactive oxygen species. *J. Cell. Biol.* 194(1): 7—15. 2011.
- [44] *Follette D., Fey K., Livesay J., Maloney J. V., Buckberg G. D.* Studies on myocardial reperfusion injury. I. Favorable modification by adjusting reperfusate pH. *Surgery.* 82(1): 149—155. 1977.
- [45] *Fukui Y., Nozawa T., Ihori H., Sobajima M., Nakadate T., Matsuki A., Nonomura M., Fujii N., Inoue H., Kinugawa K.* Nicorandil attenuates ischemia-reperfusion injury via inhibition of norepinephrine release from cardiac sympathetic nerve terminals. *Int. Heart J.* 58(5): 787—793. 2017.
- [46] *Funaro S., Galiuto L., Boccalini F., Cimino S., Canali E., Evangelio F., DeLuca L., Paraggio L., Mattatelli A., Gnessi L., Agati L.* Determinants of microvascular damage recovery after acute myocardial infarction: results from the acute myocardial infarction contrast imaging (AMICI) multi-centre study. *Eur. J. Echocardiogr.* 12(4): 306—312. 2011.
- [47] *Galluzzi L., Vitale I.* Molecular mechanisms of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2018. *Cell Death Differ.* 25(3): 486—541. 2018.
- [48] *Ganot C. E., Kaltenbach J. P.* Oxygen-induced enzyme release: early events and a proposed mechanism. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 11(4): 389—406. 1979.
- [49] *Gedik N., Thielmann M., Kottenberg E., Peters J., Jakob H., Heusch G., Kleinbongard P.* No evidence for activated autophagy in left ventricular myocardium at early reperfusion with protection by remote ischemic preconditioning in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *PLoS One.* 9(5): e96567. 2014.
- [50] *Grootjans S., Vanden Berghe T., Vandennebeele P.* Initiation and execution mechanisms of necroptosis: an overview. *Cell Death Differ.* 24(7): 1184—1195. 2017.
- [51] *Gumina R. J., Mizumura T., Beier N., Schelling P., Schultz J. J., Gross G. J.* A new sodium/hydrogen exchange inhibitor, EMD 85131, limits infarct size in dogs when administered before or after coronary artery occlusion. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 286(1): 175—183. 1998.
- [52] *Hadi N. R., Al-Amran F. G., Hussien Y. A., Al-Yasiri I. K., Al-Turfy M.* The cardioprotective potential of valsartan in myocardial ischaemia reperfusion injury. *Cent. Eur. J. Immunol.* 40(2): 159—166. 2015.
- [53] *Haiyun L., Yijia L., Honggang L., Honghai W.* Protective effect of total flavones from *Elsholtzia blanda* (TFEB) on myocardial ischemia induced by coronary occlusion in canines. *J. Ethnopharmacol.* 94(1): 101—107. 2004.
- [54] *Halestrap A. P.* A pore way to die: the role of mitochondria in reperfusion injury and cardioprotection. *Biochem. Soc. Trans.* 38(4): 841—860. 2010.
- [55] *Halestrap A. P., Richardson A. P.* The mitochondrial permeability transition: a current perspective on its identity and role in ischaemia/reperfusion injury. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 78: 129—141. 2015.
- [56] *Hanson B.* Necroptosis: A new way of dying? *Cancer Biol Ther.* 17(9): 899—910. 2016.
- [57] *Hausenloy D. J., Duchon M. R., Yellon D. M.* Inhibiting mitochondrial permeability transition pore opening at reperfusion protects against ischaemia-reperfusion injury. *Cardiovasc. Res.* 60(3): 617—625. 2003.
- [58] *Hayasaki T., Kaikita K., Okuma T., Yamamoto E., Kuziel W. A., Ogawa H., Takeya M.* CC chemokine receptor-2 deficiency attenuates oxidative stress and infarct size caused by myocardial ischemia-reperfusion in mice. *Circ. J.* 70(3): 342—351. 2006.
- [59] *Herzog W. R., Vogel R. A., Schlossberg M. L., Edenbaum L. R., Scott H. J., Serebrunyan V. L.* Short-term low dose intracoronary diltiazem administered at the onset of reperfusion reduces myocardial infarct size. *Int. J. Cardiol.* 59(1): 21—27. 1997.

[60] Hirai T., Fujita M., Yoshida N., Yamanishi K., Inoko M., Miwa K. Importance of ischemic preconditioning and collateral circulation for left ventricular functional recovery in patients with successful intracoronary thrombolysis for acute myocardial infarction. *Am. Heart J.* 126(4): 827—831. 1993.

[61] Homma S., Kimura T., Sakai S., Yanagi K., Miyauchi Y., Aonuma K., Miyauchi T. Calcitonin gene-related peptide protects the myocardium from ischemia induced by endothelin-1: intravital microscopic observation and ³¹P-MR spectroscopic studies. *Life Sci.* 118(2): 248—254. 2014.

[62] Huang C., Andres A. M., Ratliff E. P., Hernandez G., Lee P., Gottlieb R. A. Preconditioning involves selective mitophagy mediated by parkin and p62/SQSTM1. *PLoS One.* 6(6): e20975. 2011.

[63] Ibarra-Lara L., Sánchez-Aguilar M., Sánchez-Mendoza A., Del Valle-Mondragón L., Soria-Castro E., Carreón-Torres E., Díaz-Díaz E., Vázquez-Meza H., Guarner-Lans V., Rubio-Ruiz M. E. Fenofibrate therapy restores antioxidant protection and improves myocardial insulin resistance in a rat model of metabolic syndrome and myocardial ischemia: the role of angiotensin II. *Molecules.* 22(1). pii: e31. 2016.

[64] Ikeda Y., Young L. H., Scalia R., Ross C. R., Lefler A. M. PR-39, a proline/arginine-rich antimicrobial peptide, exerts cardioprotective effects in myocardial ischemia-reperfusion. *Cardiovasc. Res.* 49(1): 69—77. 2001.

[65] Inserte J., Garcia-Dorado D., Ruiz-Meana M., Agulló L., Pina P., Soler-Soler J. Ischemic preconditioning attenuates calpain-mediated degradation of structural proteins through a protein kinase A-dependent mechanism. *Cardiovasc. Res.* 64(1): 105—114. 2004.

[66] Ishikawa I., Hollenberg N. K. Blockade of the systemic and renal vascular actions of angiotensin II with the 1-sar, 8-ala analogue in the rat. *Life Sci.* 17(1): 121—129. 1975.

[67] Jordan J. E., Zhao Z. Q., Sato H., Taft S., Vinten-Johansen J. Adenosine A₂ receptor activation attenuates reperfusion injury by inhibiting neutrophil accumulation, superoxide generation and coronary endothelial adherence. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 280(1): 301—309. 1997.

[68] Jorgensen I., Miao E. A. Pyroptotic cell death defends against intracellular pathogens. *Immunol. Rev.* 265(1): 130—142. 2015.

[69] Kaplan A., Altara R., Eid A., Booz G. W., Zouein F. A. Update on the protective role of regulatory T cells in myocardial infarction: a promising therapy to repair the heart. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 68(6): 401—413. 2016.

[70] Kawada T., Akiyama T., Li M., Zheng C., Turner M. J., Shirai M., Sugimachi M. Acute arterial baroreflex-mediated changes in plasma catecholamine concentrations in a chronic rat model of myocardial infarction. *Physiol. Rep.* 4(15). pii: e12880. 2016.

[71] Kelly-Laubscher R. F., King J. C., Hacking D., Somers S., Hastie S., Stewart T., Imamdin A., Maarman G., Pedretti S., Lecour S. Cardiac preconditioning with sphingosine-1-phosphate requires activation of signal transducer and activator of transcription-3. *Cardiovasc. J. Afr.* 25(3): 118—123. 2014.

[72] Kerr J. F., Wyllie A. H., Currie A. R. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics. *Br. J. Cancer.* 26(4): 239—257. 1972.

[73] Kim J. H., Na H. J., Kim C. K., Kim J. Y., Ha K. S., Lee H., Chung H. T., Kwon H. J., Kwon Y. G., Kim Y. M. The non-provitamin A carotenoid, lutein, inhibits NF- κ B-dependent gene expression through redox-based regulation of the phosphatidylinositol 3-kinase/PTEN/Akt and NF- κ B-inducing kinase pathways: role of H₂O₂ in NF- κ B activation. *Free Radic. Biol. Med.* 45(6): 885—896. 2008.

[74] Kingma J. G., Plante S., Bogaty P. Platelet GPIIb/IIIa receptor blockade reduces infarct size in a canine model of ischemia-reperfusion. *J. Am. Coll. Cardiol.* 36(7): 2317—2324. 2000.

[75] Klionsky D. J. Autophagy revisited: A conversation with Christian de Duve. *Autophagy.* 4(6): 740—743. 2008.

[76] Kloner R. A., Alker K. J. The effect of streptokinase on intramyocardial hemorrhage, infarct size, and the no-reflow phenomenon during coronary reperfusion. *Circulation.* 70(3): 513—521. 1984.

[77] Kloner R. A., Brown D. A., Csete M., Dai W., Downey J. M., Gottlieb R. A., Hale S. L., Shi J. New and revisited approaches to preserving the reperfused myocardium. *Nat. Rev. Cardiol.* 14(11): 679—693. 2017.

[78] Kloner R. A., Ganote C. E., Jennings R. B. The «no-reflow» phenomenon after temporary coronary occlusion in the dog. *J. Clin. Invest.* 54(6): 1496—1508. 1974.

- [79] *Kloner R. A., Rude R. E., Carlson N., Maroko P. R., DeBoer L. W., Braunwald E.* Ultrastructural evidence of microvascular damage and myocardial cell injury after coronary artery occlusion: which comes first? *Circulation.* 62(5): 945—952. 1980.
- [80] *Knapp M.* Cardioprotective role of sphingosine-1-phosphate. *J. Physiol. Pharmacol.* 62(6): 601—607. 2011.
- [81] *Kobayashi Y.* How to manage various arrhythmias and sudden cardiac death in the cardiovascular intensive care. *J. Intensive Care.* 6: 23. 2018.
- [82] *Koga K., Kenessey A., Powell S. R., Sison C. P., Miller E. J., Ojamaa K.* Macrophage migration inhibitory factor provides cardioprotection during ischemia/reperfusion by reducing oxidative stress. *Antioxid. Redox Signal.* 14(7): 1191—1202. 2011.
- [83] *Koshinuma S., Miyamae M., Kaneda K., Kotani J., Figueredo V. M.* Combination of necroptosis and apoptosis inhibition enhances cardioprotection against myocardial ischemia-reperfusion injury. *J. Anesth.* 28(2): 235—241. 2014.
- [84] *Koudstaal S., Oerleman M. I., Van der Spoel T. I., Janssen A. W., Hoefer I. E., Doevendans P. A., Sluijter J. P., Chamuleau S. A.* Necrostatin-1 alleviates reperfusion injury following acute myocardial infarction in pigs. *Eur. J. Clin. Invest.* 45(2):150—159. 2015.
- [85] *Kroemer G., Galluzzi L., Brenner C.* Mitochondrial membrane permeabilization in cell death. *Physiol. Rev.* 87(1): 99—163. 2007.
- [86] *Kunichika H., Ben-Yehuda O., Lafitte S., Kunichika N., Peters B., DeMaria A. N.* Effects of glycoprotein IIb/IIIa inhibition on microvascular flow after coronary reperfusion. A quantitative myocardial contrast echocardiography study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 43(2): 276—283. 2004.
- [87] *Langford E. J., Wainwright R. J., Martin J. F.* Platelet activation in acute myocardial infarction and unstable angina is inhibited by nitric oxide donors. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 16(1): 51—55. 1996.
- [88] *Lesnefsky E. J., Chen Q., Tandler B., Hoppel C. L.* Mitochondrial dysfunction and myocardial ischemia-reperfusion: implications for novel therapies. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 57: 535—565. 2017.
- [89] *Lim S. Y., Davidson S. M., Mocanu M. M., Yellon D. M., Smith C. C.* The cardioprotective effect of necrostatin requires the cyclophilin-D component of the mitochondrial transition pore. *Cardiovasc Drugs Ther.* 21(6): 467—469. 2007.
- [90] *Lishmanov A. Y., Maslov L. N., Lasukova T. V., Crawford D., Wong T. M.* Activation of kappa-opioid receptor as a method for prevention of ischemic and reperfusion arrhythmias: role of protein kinase C and K_{ATP} channels. *Bull. Exp. Biol. Med.* 143(2): 187—190. 2007.
- [91] *Lishmanov Y. B., Maslov L. N., Mukhomedyanov A. V.* Role of β -adrenoceptors and L-type Ca²⁺-channels in the mechanism of reperfusion-Induced heart injury. *Bull. Exp. Biol. Med.* 161(1): 20—23. 2016.
- [92] *Loke K. E., Woodman O. L.* Preconditioning improves myocardial function and reflow, but not vasodilator reactivity, after ischaemia and reperfusion in anaesthetized dogs. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 25(7—8): 552—558. 1998.
- [93] *Luedike P., Hendgen-Cotta U. B., Sobierajski J., Totzeck M., Reeh M., Dewor M, Lue H., Krisp C., Wolters D., Kelm M., Bernhagen J., Rassaf T.* Cardioprotection through S-nitrosylation of macrophage migration inhibitory factor. *Circulation.* 125(15): 1880—1889. 2012.
- [94] *Luo D., Hu H., Qin Z., Liu S., Yu X., Ma R., He W., Xie J., Lu Z., He B., Jiang H.* Stimulation of ganglionated plexus attenuates cardiac neural remodeling and heart failure progression in a canine model of acute heart failure post-myocardial infarction. *Auton. Neurosci.* 208: 73—79. 2017.
- [95] *MacLean M. R., Randall M. D., Hiley C. R.* Effects of moderate hypoxia, hypercapnia and acidosis on haemodynamic changes induced by endothelin-1 in the pithed rat. *Br. J. Pharmacol.* 98(3): 1055—1065. 1989.
- [96] *Maslov L. N., Lishmanov Y. B., Oeltgen P. R., Barzakh E. I., Krylatov A. V., Govindaswami M., Brown S. A.* Activation of peripheral delta2 opioid receptors increases cardiac tolerance to ischemia/reperfusion injury Involvement of protein kinase C, NO-synthase, KATP channels and the autonomic nervous system. *Life Sci.* 84(19—20): 657—663. 2009.
- [97] *Menees D. S., Peterson E. D., Wang Y., Curtis J. P., Messenger J. C., Rumsfeld J. S., Gurm H. S.* Door-to-balloon time and mortality among patients undergoing primary PCI. *N. Engl. J. Med.* 369(10): 901—909. 2013.

- [98] Minatoguchi S., Uno Y., Kariya T., Arai M., Wang N., Hashimoto K., Nishida Y., Maruyama R., Takemura G., Fujiwara T., Fujiwara H. Cross-talk among noradrenaline, adenosine and protein kinase C in the mechanisms of ischemic preconditioning in rabbits. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 41 (Suppl. 1): S39—S47. 2003.
- [99] Ming X., Tongshen W., Delin W., Ronghua Z. Cardioprotective effect of the compound yangshen granule in rat models with acute myocardial infarction. *Evid. Based Complement. Alternat. Med.* 2012: 717123. 2012.
- [100] Mirabet M., Garcia-Dorado D., Inseste J., Barrabés J. A., Lidón R. M., Soriano B., Azevedo M., Padilla F., Agulló L., Ruiz-Meana M., Massaguer A., Pizcueta P., Soler-Soler J. Platelets activated by transient coronary occlusion exacerbate ischemia-reperfusion injury in rat hearts. *Am. J. Physiol* 283(3): H1134—H1141. 2002.
- [101] Monassier J. P. Reperfusion injury in acute myocardial infarction. From bench to cath lab. Part I: Basic considerations. *Arch. Cardiovasc. Dis.* 101(7—8): 491—500. 2008.
- [102] Murry C. E., Jennings R. B., Reimer K. A. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation.* 74(5): 1124—1136. 1986.
- [103] Naumenko S. E., Latysheva T. V., Gilinskiĭ M. A. Ischemic preconditioning and metabolism of myocardial adrenaline. *Kardiologiia.* 50(6): 48—52. 2010.
- [104] Neri M., Riezzo I., Pascale N., Pomara C., Turillazzi E. Ischemia/reperfusion injury following acute myocardial infarction: a critical issue for clinicians and forensic pathologists. *Mediators Inflamm.* 2017: 7018393. 2017.
- [105] Obermayr R. P., Schlüter K. D., Schäfer M., Spieckermann P. G., Piper H. M. Protection of reoxygenated cardiomyocytes against sarcolemmal fragility: the role of glutathione. *Pflügers Arch.* 438(3): 365—367. 1999.
- [106] Oerlemans M. I., Liu J., Arslan F., den Ouden K., van Middelaar B. J., Doevendans P. A., Sluijter J. P. Inhibition of RIP1-dependent necrosis prevents adverse cardiac remodeling after myocardial ischemia-reperfusion in vivo. *Basic Res. Cardiol.* 107: 270. 2012.
- [107] Okada T., Otani H., Wu Y., Kyoï S., Enoki C., Fujiwara H., Sumida T., Hattori R., Imamura H. Role of F-actin organization in p38 MAP kinase-mediated apoptosis and necrosis in neonatal rat cardiomyocytes subjected to simulated ischemia and reoxygenation. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 289(6): H2310—H2318. 2005.
- [108] Okafor O. N., Farrington K., Gorog D. A. Allopurinol as a therapeutic option in cardiovascular disease. *Pharmacol. Ther.* 172: 139—150. 2017.
- [109] Ong S. B., Samangouei P., Kalkhoran S. B., Hausenloy D. J. The mitochondrial permeability transition pore and its role in myocardial ischemia reperfusion injury. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 78: 23—34. 2015.
- [110] Ong S. B., Subrayan S., Lim S. Y., Yellon D. M., Davidson S. M., Hausenloy D. J. Inhibiting mitochondrial fission protects the heart against ischemia/reperfusion injury. *Circulation.* 121(18): 2012—2022. 2010.
- [111] Ozdemir R., Parlakpinar H., Polat A., Colak C., Ermis N., Acet A. Selective endothelin A (ETA) receptor antagonist (BQ-123) reduces both myocardial infarct size and oxidant injury. *Toxicology.* 219(1—3): 142—149. 2006.
- [112] Parameswaran S., Sharma R. K. Ischemia and reperfusion induce differential expression of calpastatin and its homologue high molecular weight calmodulin-binding protein in murine cardiomyocytes. *PLoS One.* 9(12): e114653. 2014.
- [113] Paraskevaïdis I. A., Iliodromitis E. K., Vlahakos D., Tsiapras D. P., Nikolaidis A., Marathias A., Michalis A., Kremastinos D. T. Deferoxamine infusion during coronary artery bypass grafting ameliorates lipid peroxidation and protects the myocardium against reperfusion injury: immediate and long-term significance. *Eur. Heart J.* 26(3): 263—270. 2005.
- [114] Piper H. M., García-Dorado D. Prime causes of rapid cardiomyocyte death during reperfusion. *Ann. Thorac. Surg.* 68(5): 1913—1919. 1999.
- [115] Piper H. M., García-Dorado D., Ovize M. A fresh look at reperfusion injury. *Cardiovasc. Res.* 38(2): 291—300. 1998.
- [116] Preston T. J., Muller W. J., Singh G. Scavenging of extracellular H₂O₂ by catalase inhibits the proliferation of HER-2/Neu-transformed rat-1 fibroblasts through the induction of a stress response. *J. Biol. Chem.* 276(12): 9558—9564. 2001.
- [117] Qi D., Hu X., Wu X., Merk M., Leng L., Bucala R., Young L. H. Cardiac macrophage migration inhibitory factor inhibits JNK pathway activation and injury during ischemia/reperfusion. *J. Clin. Invest.* 119(12): 3807—3816. 2009.

- [118] Ravikumar B., Sarkar S., Davies J. E., Futter M., Garcia-Arencibia M., Green-Thompson Z. W., Jimenez-Sanchez M., Korolchuk V. I., Lichtenberg M., Luo S., Massey D. C., Menzies F. M., Moreau K., Narayanan U., Renna M., Siddiqi F. H., Underwood B. R., Winslow A. R., Rubinsztein D. C. Regulation of mammalian autophagy in physiology and pathophysiology. *Physiol. Rev.* 90(4): 1383—1435. 2010.
- [119] Reimer K. A., Lowe J. E., Jennings R. B. The wavefront phenomenon of ischemic cell death. 1. Myocardial infarct size vs duration of coronary occlusion in dogs. *Circulation.* 56(5): 786—794. 1977.
- [120] Reimer K. A., Rasmussen M. M., Jennings R. B. Reduction by propranolol of myocardial necrosis following temporary coronary artery occlusion in dogs. *Circ. Res.* 33(3): 353—363. 1973.
- [121] Rodriguez-Sinovas A., Cabestrero A., García del Blanco B., Inserte J., García A., García-Dorado D. Intracoronary acid infusion as an alternative to ischemic postconditioning in pigs. *Basic Res. Cardiol.* 104(6): 761—771. 2009.
- [122] Romson J. L., Hook B. G., Kunkel S. L., Abrams G. D., Schork M. A., Lucchesi B. R. Reduction of the extent of ischemic myocardial injury by neutrophil depletion in the dog. *Circulation.* 67(5): 1016—1023. 1983.
- [123] Ruiz-Meana M., García-Dorado D. Translational cardiovascular medicine (II). Pathophysiology of ischemia-reperfusion injury: new therapeutic options for acute myocardial infarction. *Rev. Esp. Cardiol.* 62(2): 199—209. 2009.
- [124] Ruiz-Meana M., Garcia-Dorado D., Juliá M., González M. A., Inserte J., Soler-Soler J. Pre-treatment with trimetazidine increases sarcolemmal mechanical resistance in reoxygenated myocytes. *Cardiovasc. Res.* 32(3): 587—592. 1996.
- [125] Sala-Mercado J. A., Wider J., Undyala V. V., Jahania S., Yoo W., Mentzer R. M., Gottlieb R. A., Przyklenk K. Profound cardioprotection with chloramphenicol succinate in the swine model of myocardial ischemia-reperfusion injury. *Circulation.* 122(11, suppl. 1): S179—S184. 2010.
- [126] Schäfer U., Kurz T., Jain D., Hartmann F., Dendorfer A., Tölg R., Raasch W., Dominiak P., Katus H., Richardt G. Impaired coronary flow and left ventricular dysfunction after mechanical recanalization in acute myocardial infarction: role of neurohumoral activation? *Basic Res. Cardiol.* 97(5): 399—408. 2002.
- [127] Schlüter K. D., Jakob G., Ruiz-Meana M., Garcia-Dorado D., Piper H. M. Protection of reoxygenated cardiomyocytes against osmotic fragility by nitric oxide donors. *Am. J. Physiol.* 271(2, pt 2): H428—H434. 1996.
- [128] Sciarretta S., Maejima Y., Zablocki D., Sadoshima J. The role of autophagy in the heart. *Annu. Rev. Physiol.* 80: 1—26. 2018.
- [129] Sellers M. M., Stallone J. N. Sympathy for the devil: the role of thromboxane in the regulation of vascular tone and blood pressure. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 294(5): H1978—H1986. 2008.
- [130] Shavadia J., Zheng Y., Dianati Maleki N., Huber K., Halvorsen S., Goldstein P., Gershlick A. H., Wilcox R., Van de Werf F., Armstrong P. W. Infarct size, shock, and heart failure: does reperfusion strategy matter in early presenting patients with ST-segment elevation myocardial infarction? *J. Am. Heart Assoc.* 4(8): e002049. 2015.
- [131] Shintani T., Klionsky D. J. Autophagy in health and disease: a double-edged sword. *Science* 306(5698): 990—995. 2004.
- [132] Simes R. J., O'Connell R. L., Aylward P. E., Varshavsky S., Diaz R., Wilcox R. G., Armstrong P. W., Granger C. B., French J. K., Van de Werf F., Marschner I. C., Califf R., White H. D.; HERO-2 investigators. Unexplained international differences in clinical outcomes after acute myocardial infarction and fibrinolytic therapy: lessons from the Hirulog and Early Reperfusion or Occlusion (HERO)-2 trial. *Am. Heart J.* 159(6): 988—997. 2010.
- [133] Simpson P. J., Todd R. F., Fantone J. C., Mickelson J. K., Griffin J. D., Lucchesi B. R. Reduction of experimental canine myocardial reperfusion injury by a monoclonal antibody (anti-Mo1, anti-CD11b) that inhibits leukocyte adhesion. *J. Clin. Invest.* 81(2): 624—629. 1988.
- [134] Simpson P. J., Todd R. F., Mickelson J. K., Fantone J. C., Gallagher K. P., Lee K. A., Tamura Y., Cronin M., Lucchesi B. R. Sustained limitation of myocardial reperfusion injury by a monoclonal antibody that alters leukocyte function. *Circulation.* 81(1): 226—237. 1990.
- [135] Singh A. D., Amit S., Kumar O. S., Rajan M., Mukesh N. Cardioprotective effects of bosentan, a mixed endothelin type A and B receptor antagonist, during myocardial ischaemia and reperfusion in rats. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 98(6): 604—610. 2006.

- [136] Singh K. K., Yanagawa B., Quan A., Wang R., Garg A., Khan R., Pan Y., Wheatcroft M. D., Lovren F., Teoh H., Verma S. Autophagy gene fingerprint in human ischemia and reperfusion. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 147(3): 1065—1072. 2014.
- [137] Sinning C., Westermann D., Clemmensen P. Oxidative stress in ischemia and reperfusion: current concepts, novel ideas and future perspectives. *Biomark. Med.* 11(11): 11031—1040. 2017.
- [138] Stubbs P. J., Laycock J., Alaghband-Zadeh J., Carter G., Noble M. I. Circulating stress hormone and insulin concentrations in acute coronary syndromes: identification of insulin resistance on admission. *Clin. Sci. (Lond.)*. 96(6): 589—595. 1999.
- [139] Su Y., Han W., Cao Y. Association between activities of SOD, MDA and Na⁺K⁺-AT-Pase in peripheral blood of patients with acute myocardial infarction and the complication of varying degrees of arrhythmia. *Hellenic J. Cardiol.* 59; pii: S1109-9666(18)30009-5. 2018.
- [140] Summers W. K., Jamison R. L. The no reflow phenomenon in renal ischemia. *Lab. Invest.* 25(6): 635—643. 1971.
- [141] Todd R. F., Nadler L. M., Schlossman S. F. Antigens on human monocytes identified by monoclonal antibodies. *J. Immunol.* 126(4): 1435—1442. 1981.
- [142] Vaidya S. R., Devarapally S. R., Arora S. Infarct related artery only versus complete revascularization in ST-segment elevation myocardial infarction and multi vessel disease: a meta-analysis. *Cardiovasc. Diagn. Ther.* 7(1): 16—26. 2017.
- [143] Van Hout G. P., van Solinge W. W., Gijsberts C. M., Teuben M. P., Leliefeld P. H., Heeres M., Nijhoff F., de Jong S., Bosch L., de Jager S. C., Huisman A., Stella P. R., Pasterkamp G., Koenderman L. J., Hoefler I. E. Elevated mean neutrophil volume represents altered neutrophil composition and reflects damage after myocardial infarction. *Basic Res. Cardiol.* 110(6): 58. 2015.
- [144] Veinot J. P., Gattinger D. A., Fliss H. Early apoptosis in human myocardial infarcts. *Hum. Pathol.* 28(4): 485—492. 1997.
- [145] Vinten-Johansen J., Lefer D. J., Nakanishi K., Johnston W. E., Brian C. A., Cordell A. R. Controlled coronary hydrodynamics at the time of reperfusion reduces post ischemic injury. *Cor. Art. Dis.* 3(11): 1081—1093. 1992.
- [146] Volz H. C., Buss S. J., Li J., Göser S., Andrassy M., Ottl R., Pfitzer G., Katus H. A., Kaya Z. Autoimmunity against cardiac troponin I in ischaemia reperfusion injury. *Eur. J. Heart Fail.* 13(10): 1052—1059. 2011.
- [147] Wang B. F., Yoshioka J. The emerging role of thioredoxin-interacting protein in myocardial ischemia/reperfusion injury. *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* 22(3): 219—229. 2017.
- [148] Wang J., Lin D., Peng H., Huang Y., Huang J., Gu J. Cancer-derived immunoglobulin G promotes tumor cell growth and proliferation through inducing production of reactive oxygen species. *Cell Death Dis.* 4: e945. 2013.
- [149] Wit A. L., Janse M. J. Reperfusion arrhythmias and sudden cardiac death. *Circ. Res.* 89(9): 741—743. 2001.
- [150] Wu Q. F., Qian C., Zhao N., Dong Q., Li J., Wang B. B., Chen L., Yu L., Han B., Du Y. M., Liao Y. H. Activation of transient receptor potential vanilloid 4 involves in hypoxia/reoxygenation injury in cardiomyocytes. *Cell Death Dis.* 8(5): e2828. 2017.
- [151] Wu X., Mintz G. S., Xu K., Lansky A. J., Witzencbichler B., Guagliumi G., Brodie B., Kellett M. A., Dressler O., Parise H., Mehran R., Stone G. W., Maehara A. The relationship between attenuated plaque identified by intravascular ultrasound and no-reflow after stenting in acute myocardial infarction: the HORIZONS-AMI (Harmonizing Outcomes With Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction) trial. *JACC Cardiovasc. Interv.* 4(5): 495—502. 2011.
- [152] Xie Y., Hou W., Song X., Yu Y., Huang J., Sun X., Kang R., Tang D. Ferroptosis: process and function. *Cell Death Differ.* 23(3): 369—779. 2016.
- [153] Yang X. M., Liu Y., Cui L., Yang X., Liu Y., Tandon N., Kambayashi J., Downey J. M., Cohen M. V. Platelet P2Y₁₂ blockers confer direct postconditioning-like protection in reperfused rabbit hearts. *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* 18(3): 251—262. 2013.
- [154] Yang X. M., Cui L., White J., Kuck J., Ruchko M. V., Wilson G. L., Alexeyev M., Gillespie M. N., Downey J. M., Cohen M. V. Mitochondrially targeted Endonuclease III has a powerful anti-infarct effect in an in vivo rat model of myocardial ischemia/reperfusion. *Basic Res. Cardiol.* 110(2): 3. 2015.

[155] Yang X. P., Madeddu P., Micheletti R., English E., Rossi R., Giacalone G., Benatti P., Bianchi G. Effects of intravenous endothelin on hemodynamics and cardiac contractility in conscious Milan normotensive rats. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 17(4): 662—669. 1991.

[156] Yang Y., Hu W., Di S., Ma Z., Fan C., Wang D., Jiang S., Li Y., Zhou Q., Li T., Luo E. Tackling myocardial ischemic injury: the signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) at a good site. *Expert Opin Ther Targets.* 21(2): 215—228. 2017.

[157] Ye Y., Birnbaum G. D., Perez-Polo J. R., Nanhwan M. K., Nylander S., Birnbaum Y. Ticagrelor protects the heart against reperfusion injury and improves remodeling after myocardial infarction. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 35(8):1805—1814. 2015.

[158] Zhang J., Zhang H., Li J., Rosenberg S., Zhang E. C., Zhou X., Qin F., Farabaugh M. RIP1-mediated regulation of lymphocyte survival and death responses. *Immunol. Res.* 51(2—3): 227—236. 2011.

[159] Zhou Y., Chen S., Zhu X., Gui J., Abusaada K. Prior beta blockers use is independently associated with increased in patient mortality in patients presenting with acute myocardial infarction. *Int. J. Cardiol.* 243: 81—85. 2017.

Поступила 30 V 2018