

ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ РАЗРАБОТКИ АНТИАГРЕГАНТОВ И КАРДИОПРОТЕКТОРОВ

Абзалилов Т.А.¹, Хайрзаманова К.А.¹, Нурланова С.Н.¹, Баширов И.И.²

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, e-mail: timer_abzalilov@mail.ru;

²ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России, Ижевск

Инфаркт миокарда и сопутствующее ему явление ишемического-реперфузионного повреждения (явления, происходящего вследствие восстановления кровотока в пораженной области в постинфарктный период) – одна из основных причин смертности по всему миру, что делает профилактику и лечение данного состояния частой задачей для врачей-клиницистов. Данное патологическое состояние в составе острого коронарного синдрома как осложнения атеросклероза определяет различные патогенетические механизмы и представляет собой не соответствующий потребностям тромбогенный ответ. Для лечения в настоящее время в клинике проводится механическая реперфузия пораженной области сердца и часто используются сильнодействующие антитромботические препараты. Необходимости применения вышеуказанных мер сопутствует требование соблюдения баланса с индивидуальным риском развития внутреннего кровотечения, что может проявиться значительным ухудшением состояния, вплоть до летального исхода. Дополнительным потенциально тяжелым осложнением инфаркта может быть повреждение от ишемии-реперфузии миокарда. Для использования в сфере профилактики и лечения данного состояния проводились исследования по экспериментальному кондиционированию сердца (что по большей части малоприменимо в клинической практике), также ведется поиск новых фармакологических препаратов и проводится верификация их эффективности по способности вызывать кардиопротективный эффект.

Ключевые слова: антиагреганты, кардиопротекторы, ишемическое-реперфузионное повреждение, инфаркт миокарда, острый коронарный синдром.

MAIN DIRECTIONS OF DEVELOPMENT OF ANTI-AGGREGANTS AND CARDIOPROTECTORS

Abzalilov T.A.¹, Khairzamanova K.A.¹, Nurlanova S.N.¹, Bashirov I.I.²

¹FSBEI HE «Bashkir State Medical University of the Ministry of Health of Russia», Ufa, e-mail: timer_abzalilov@mail.ru;

²FSBEI HE «Izhevsk State Medical Academy» of the Ministry of Health of Russia, Izhevsk

Myocardial infarction and the concomitant phenomenon of ischemic-reperfusion injury (a phenomenon that occurs as a result of the restoration of blood flow in the affected area in the postinfarction period) is one of the main causes of death worldwide, which makes the prevention and treatment of this condition a frequent task for clinicians. This pathological condition in the composition of acute coronary syndrome as a complication of atherosclerosis determines various pathogenetic mechanisms and represents a thrombogenic response inappropriate to needs. For treatment, the clinic currently undergoes mechanical reperfusion of the affected area of the heart and often uses potent antithrombotic drugs. The need to apply the above measures is accompanied by the requirement to maintain a balance with the individual risk of developing internal bleeding, which can manifest itself as a significant deterioration in the condition, up to a lethal outcome. An additional potentially severe complication of myocardial infarction can be damage from ischemia-reperfusion of the myocardium. For use in the prevention and treatment of this condition, research has been carried out on experimental heart conditioning (which is mostly of little use in clinical practice), new pharmacological preparations are also being searched for and their effectiveness is being verified in terms of their ability to induce a cardioprotective effect.

Keywords: antiplatelet agents, cardioprotectors, ischemic-reperfusion injury, myocardial infarction, acute coronary syndrome.

Инфаркт миокарда находится на первом месте среди причин смертности во всем мире, часто являясь следствием ишемической болезни сердца и коронарных артерий, которые могут развиваться как осложнение атеросклеротических поражений. Острый коронарный синдром

как осложнение атеросклероза определяет различные патогенетические механизмы, включающие в себя воспаление, эндотелиальную дисфункцию, активацию тромбоцитов и образование тромба. Инфаркт миокарда с элевацией сегмента ST представляет собой неадекватный не соответствующий потребностям тромбогенный ответ, существенное количество случаев может определяться как полная тромботическая окклюзия эпикардальных коронарных сосудов [1]. Инфаркт миокарда часто впоследствии может приводить к таким осложнениям, как феномен no-reflow (отсутствие восстановления объема кровотока, несмотря на проведенную реперфузию), стэнзирование и гибернация миокарда, постинфарктное ремоделирование [2].

В настоящее время рекомендуемым способом лечения острого коронарного синдрома являются ранняя механическая реперфузия и использование сильнодействующих антитромботических препаратов, чтобы наиболее эффективно восстановить проходимость сосудов и значительно снизить риск развития острых и поздних сердечно-сосудистых событий. Широкое использование внутрикоронарных приспособлений во время чрескожного коронарного вмешательства вызывает необходимость предотвращения потенциально опасных для жизни осложнений, связанных с этими приспособлениями, таких как ранний и поздний тромбоз стента. Необходимость скорой реперфузии и ингибирование тромбоза должны быть в балансе с индивидуальным риском развития внутреннего кровотечения, что является осложнением и четко установленной причиной заболеваемости и смертности у пациентов, прошедших процедуру чрескожного коронарного вмешательства [1, 3, 4].

Существует два пути образования тромба: коагуляция и активация тромбоцитов. Активация приводит к аутокринному и паракринному выпуску активных медиаторов и последующей агрегации. В течение нескольких лет были открыты и изучены молекулы, способные ингибировать активацию тромбоцитов, данные соединения фокусируются на трех ключевых стадиях процесса, таких как ингибирование формирования тромбосана A2, блокада рецептора АДФ P2Y₁₂ и блокада интегрин Пв-Ша [1].

Ацетилсалициловая кислота (аспирин) является первым синтезированным эффективным антитромботическим агентом и играет важную роль в лечении сосудистого тромбоза и предотвращении развития крупных сердечно-сосудистых событий. Механизм действия препарата состоит в необратимой блокаде ЦОГ-1 и ЦОГ-2 (менее эффективно) путем ацетилирования их активного сайта, что способствует предотвращению продукции простагландина и тромбосана. Но в последние два десятилетия были открыты и изучены, а впоследствии начали широко использоваться в клинической практике препараты с иными механизмами действия [5, 6].

В исследовании Sinan Demirtas et al. (2015) были изучены потенциальные протективные эффекты антикоагулянтов и антиагрегантов против оксидативного повреждения, индуцированного периферической ишемией-реперфузией. В экспериментальные группы входили ацетилсалициловая кислота, клопидогрел, ривароксабан, бемипарин натрия и эноксапарин натрия. По результатам эксперимента было выяснено отсутствие существенной разницы в уровнях монооксида азота среди всех групп, включая контрольную, однако в группах препаратов уровни малонового диальдегида в сердце и почках были значительно выше, а активность параоксоназы-1 была ниже по сравнению с группой контроля. Авторами был сделан вывод, что эффективность ацетилсалициловой кислоты была аналогична эффективности более новых препаратов [7].

Клопидогрел является блокатором рецептора P2Y₁₂ второго поколения, активируется в печени путем цитохром-опосредованного двухстадийного окисления. Активное соединение необратимо связывается к свободному цистеину на рецепторе P2Y₁₂, тем самым ликвидируя активность тромбоцита до момента прекращения его функционирования. Однако из-за различных метаболических уровней клопидогрела отмечаются значительные вариации толерантности к препарату, что может приводить к резистентности к препарату и вследствие этого – к снижению его эффективности. Данный препарат широко использовался в клинической практике как ингибитор агрегации тромбоцитов до открытия соединений нового поколения. В исследовании L. Ma et al. (2020) сравнивались эффективность клопидогрела и тикагрелора на пациентах с острым инфарктом миокарда. Было выяснено, что применение тикагрелора позволило снизить частоту развития побочных реакций и уменьшило количество основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Также было отмечено улучшение результатов количества тромбоцитов, максимального уровня агрегации и тропонина I [3].

Прасугрел является тиенопиридином третьего поколения, механизм действия которого схож с механизмом действия клопидогрела, с тем отличием, что полиморфизм молекул цитохрома не имеет значительного эффекта на метаболизм прасугрела. В основе лежит кишечная реакция, опосредованная эстеразой, которая формирует тиолактоны, впоследствии конвертируемые в их активную форму системой цитохрома P450. В работе Hautamaki et al. (2021) были сравнены препараты клопидогрел, прасугрел и тикагрелор в контексте лечения острого коронарного синдрома до проведения чрескожного коронарного вмешательства. В итоге было определено, что прасугрел и тикагрелор способствовали более полному восстановлению кровотока в артерии, ранее приведшей к развитию патологического состояния, и способствовали снижению уровня смертности [8].

Тикагрелор является первым представителем нового класса блокаторов АДФ, также именуемых тиазолопиримидинами; препарат действует как аналоги АДФ, напрямую

связываясь с P2Y₁₂, что вызывает обратимую блокаду рецептора. В работе Hamzah Khan et al. (2020) была исследована возможность применения тикагрелора как альтернативного варианта антитромботического препарата у пациентов, имеющих низкую чувствительность к аспирину. Феномен нечувствительности к аспирину определялся как неспособность малой дозы аспирина (81–325 мг) полностью ингибировать агрегацию тромбоцитов, индуцированную арахидоновой кислотой, что потенциально может развить у пациентов риск неблагоприятных кардиотромботических событий. В результате было выяснено, что все пациенты, нечувствительные к аспирину, имели 100%-ную чувствительность к тикагрелору [6]. В исследовании Wen-bin Zhang et al. (2021) проводилась оценка эффективности и безопасности монотерапии тикагрелором после осуществления чрескожного коронарного вмешательства. По результатам метаанализа было выяснено, что применение данного препарата после краткосрочного периода двойной антитромбоцитарной терапии позволило оптимизировать риск ишемии и кровотечения и снижало частоту проявления крупных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (инфаркта миокарда, реваскуляризации, инсульта и тромбоза стента) [4].

С открытием новых антитромботических препаратов была разработана концепция двойной антитромбоцитарной терапии, при которой одновременно используются ацетилсалициловая кислота и ингибитор P2Y₁₂ (тикагрелор, прасугрел или клопидогрел) в лечении пациентов с инфарктом миокарда с элевацией сегмента ST и отсутствием элевации. Однако применение данной опции должно быть скорректировано с потенциальным риском развития кровотечений. В сетевом метаанализе Yi Xu et al. (2021) было определено, что краткосрочные периоды (1–3 месяца) двойной антитромбоцитарной терапии имели схожие уровни эффективности с более долгими периодами данной терапии (6 месяцев) у пациентов с болезнью коронарных артерий после установки стента с лекарственным напылением, в то время как у пациентов с острым коронарным синдромом терапия обязательно должна была быть продлена до 6 месяцев. Ранняя деэскалация двойной антитромбоцитарной терапии после 3 месяцев с переходом к монотерапии ингибитором P2Y₁₂ рекомендовалась для пациентов с высоким риском кровотечения, сопровождаемого ишемией. Продолжительность терапии больше 12 месяцев значительно снижала частоту тромботических осложнений, но также существенно повышала риск крупных кровотечений [9].

Иной мишенью для антитромбоцитарной терапии стал гликопротеин П_b/П_{3a}, который связывается с адгезивными молекулами фибриногеном, фибронектином, витронектином, фактором фон Виллебранда. Таким путем была образована группа препаратов, именуемых «ингибиторы гликопротеина П_b/П_{3a}», первый представитель которой, абциксимаб, получил подтверждение в США в 1994 г. В 1996 г. был представлен препарат под названием

«эптифибатид». Следующим подтвержденным препаратом был тирофибан [1]. Различными исследователями проводилась проверка возможности применения данных препаратов с аспирином или блокаторами рецептора АДФ. В работе Zhi-Jiang Xie et al. (2021) изучали эффективность и безопасность комбинированного применения тикагрелора и ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa в сравнении с одиночным тикагрелором у пациентов с острым коронарным синдромом. В результате анализа было предположено, что пациенты, получившие комбинированную терапию, имели больший риск крупных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, любого вида кровотечения, также потенциально мог повыситься риск тромбоза стента и кардиогенного шока, но снизиться риск ишемического инсульта в сравнении с монотерапией тикагрелором [10].

Как уже было упомянуто выше, основным путем лечения при остром инфаркте миокарда является наиболее скорое проведение реперфузии. Однако было установлено, что восстановление кровотока в артериях сердца после ишемии может вызвать дисфункцию сердечной мышцы вследствие развития ишемического-реперфузионного повреждения, что впоследствии может привести к увеличению зоны инфаркта, повышению частоты аритмий и сильному нарушению параметров гемодинамики. В основе механизма повреждения от ишемии-реперфузии лежат перегрузка ионами Ca^{2+} в цитозольном содержимом кардиомиоцитов, недостаток производства АДФ, производство чрезмерного количества активных форм кислорода, индукция воспалительного процесса, повреждение аппарата митохондрий, активация и повреждение эндотелиальных клеток, запуск программируемой клеточной смерти (апоптоз или аутофагия) [11, 12].

С целью профилактики и ликвидации возможного развития данного опасного состояния на базе определения сигнальных путей и механизмов, отвечающих за ионную регуляцию и стабильность функционирования митохондрий в кардиомиоцитах, были разработаны фармакологические и нефармакологические варианты лечения [13]. При исследовании кардиомиоцитов в них были открыты сигнальные пути, способствующие снижению и устранению ущерба от ишемии-реперфузии. Данный феномен клеток миокарда стал называться кардиопротекцией [14].

В течение последнего десятилетия были идентифицированы препараты, способные вызывать кардиопротекцию, или данное свойство было обнаружено в соединениях, используемых в других областях медицины, к их числу относятся пурины (аденозин), катехоламины, тестостерон, брадикинин, адреномедулин, ангиотензин, фенилэфрин и эндотелин [15]. Кроме экспериментальных подтверждений эффективности уже известных агентов, дополнительно и многочисленно проводятся работы по поиску новых кардиопротективных соединений.

В исследовании Shan Lu et al. (2020) изучался эффект иминостилбена – простого низкомолекулярного соединения дибензоазепина. Было выяснено, что иминостилбен *in vivo* приводил к заметному ограничению зоны инфаркта миокарда у крыс и способствовал подавлению воспалительной реакции. По результатам *in vitro* экспериментов было видно, что препарат ингибировал транскрипцию и снижал уровни экспрессии воспалительных цитокинов, через стимуляцию падения экспрессии изофермента пируваткиназы типа M2 понижал экспрессию HIF1 α и фосфорилиацию STAT3 [16].

В работе Lu Wang et al. (2020) была проведена верификация одного из механизмов ишемии-реперфузии миокарда, исследовался эффект направленного подавления P2Y₁₂ в макрофагах при ишемическом-реперфузионном состоянии сердца, для этой цели использовался лентивирусный вектор малых РНК, образующих шпильки (small RNA P2Y₁₂). В результате был сделан вывод, что shRNA P2Y₁₂ мог уменьшать частоту аритмий при реперфузии и после нее и снижал вероятность развития воспаления в модели инфаркта миокарда у крыс [17].

Lorenzo Nesti et al. (2021) проверяли возможность использования препарата тиазолидиндиона пиоглитазона (применяется в роли агента, повышающего чувствительность к инсулину) в плане эффекта на ишемию миокарда. По результатам нескольких исследований было выяснено, что пиоглитазон мог быть напрямую связан со снижением риска острого инфаркта миокарда и ишемического инсульта, мог подавлять прогрессирование атеросклеротических изменений в сосудах. Точные механизмы данных эффектов еще изучаются [18].

Потенциально полезные эффекты метформина были определены в исследованиях Tian Li et al. (2020) и Qun Chen et al. (2021). Результатом работы Tian Li et al. было выявление способности метформина к подавлению заряженного мультивезикулярного белка организма 2В через АМПК-atrogin-1-зависимый путь, это помогало поддерживать стабильное состояние механизмов аутофагии и способствовало устранению ее нарушений, что впоследствии улучшало состояние сердечной мышцы после ишемического-реперфузионного повреждения. В исследовании Qun Chen et al. метформин опосредовал уменьшение зоны повреждения миокарда путем улучшения предышемической функции митохондрий и устранения стресса эндоплазматического ретикулума [19, 20].

Pema Raj et al. (2021) исследовали полифенольное соединение стилбена ресвератрол, которое проявляло кардиопротективные свойства, в модели на животных с атеросклеротическими изменениями сосудов, ишемической болезнью сердца, инфарктом миокарда. Основным положительным эффектом было снижение зоны инфаркта по сравнению с контрольной группой животных [21].

В работе Dingyi Lv et al. (2021) изучался эффект применения тритерпеноидного сапонина Тубеймозид I в эксперименте ишемии на мышах. Препарат вводился интраперитонеально через 15 мин после стадии ишемии. В результате были определены улучшение постишемической сердечной функции, уменьшение зоны инфаркта, понижение релиза лактат дегидрогеназы, ослабление оксидативного стресса и снижение апоптотического индекса. Также было обнаружено, что применение Тубеймозида I в некоторой степени восстанавливало уровень SIRT3 (он опосредует деацетилирование большинства митохондриальных белков, высоко экспрессируется в сердце), сниженный ишемическим-реперфузионным повреждением, но кардиопротективные эффекты данного соединения отменялись ингибитором SIRT3 3-(1H-1,2,3-триазол-4-ил) пиридином. Авторами был сделан вывод, что Тубеймозид I может являться кандидатным препаратом для устранения ишемического-реперфузионного повреждения и его последствий [22].

Ana Mata и Susana Cadenas (2021) изучали свойства фактора 2, связанного с ядерным фактором эритроидом-2 (Nuclear factor erythroid-2 related factor 2 – Nrf2), в условиях инфаркта миокарда на мышах и крысах. Nrf2 является транскрипционным фактором, который контролирует ответы клеточной защиты против токсического и оксидативного стресса путем моделирования экспрессии генов, вовлеченных в антиоксидантный ответ. Исследователями было обнаружено, что Nrf2 в составе сигнального пути Nrf2/Keap1 играл ключевую роль в защите против оксидативного стресса, вызванного чрезмерным образованием активных форм кислорода в постинфарктный период. Потеря эффективности наблюдалась у мышей, нокаутных по Nrf2. Были определены несколько соединений, проявивших эффективность в активации Nrf2 и, соответственно, кардиопротективные свойства. В числе таких соединений были сероводород, сульфорафан, карнозная кислота, куркумин, лютеолин, ресвератрол и диметил фумарат [23].

Заключение

Таким образом, исследователями по всему миру ведется поиск лекарственных соединений, имеющих более высокую эффективность как антитромботические агенты, в частности антиагреганты, и как кардиопротективные средства, для лечения острого коронарного синдрома, устранения последствий инфаркта миокарда, профилактики и ликвидации ишемического-реперфузионного повреждения. С этой целью более глубоко изучаются молекулярные и клеточные механизмы, сигнальные пути в явлении ишемии миокарда, определяются новые мишени и, соответственно, разрабатываются новые агенты для воздействия на них. При применении антитромботических препаратов, в особенности двойной антитромбоцитарной терапии, обязательно должен учитываться индивидуальный риск развития крупных и мелких кровотечений с возможной деэскалацией приема препаратов и/или

заменой его на монотерапию. При поиске кардиопротективных агентов требуемые свойства могут быть найдены у препаратов, достаточно долгое время применяющихся в других областях медицины, либо у полностью новых натуральных или синтезированных соединений. Процесс верификации эффективности большинства таких соединений находится на этапе экспериментов *in vitro* и *in vivo*, не переходя в область клинических исследований.

Список литературы

1. Gabriele Pesarini, Sara Ariotti, Flavio Ribichini. Current antithrombotic therapy in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary interventions. *Interventional Cardiology*. 2014. Vol. 9. no 2. P. 94-101. DOI: 10.15420/icr.2011.9.2.94.
2. Marcos F. Minicucci, Elaine Farah, Daniéliso R. Fusco, Ana Lúcia Cogni, Paula S. Azevedo, Katashi Okoshi, Silméia G. Zanati, Beatriz B. Matsubara, Sergio A. R. Paiva, Leonardo A. M. Zornoff. Infarct size as predictor of systolic functional recovery after myocardial infarction. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2014. Vol. 102. no 6. P. 549-556. DOI: 10.5935/abc.20140051.
3. Ma L., Liu M., Li F.-L. Comparison of therapeutic effects of ticagrelor and clopidogrel on patients with acute myocardial infarction and influence of lncRNA BANCR. *European Review for Medical and Pharmacological Science*. 2020. Vol. 24. no 23. P. 12315-12323. DOI: 10.26355/eurrev_202012_24024.
4. Wen-Bin Zhang, Li-Nan Liu, Yang Liu, Zhen Wang. Efficacy and safety of ticagrelor monotherapy in patients following percutaneous coronary intervention: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2021. Vol. 100. no 20. P. 1-11. DOI: 10.1097/MD.00000000000026070.
5. Isabella Russo, Claudia Penna, Tiziana Musso, Jasmin Popara, Giuseppe Alloatti, Franco Cavalot, Pasquale Pagliaro. Platelets, diabetes and myocardial ischemia/reperfusion injury. *Cardiovascular Diabetology*. 2017. Vol. 16. no 1. P. 60-71. DOI: 10.1186/s12933-017-0550-6.
6. Hamzah Khan, Reid Gallant, Shubha Jain, Mohammed Al-Omran, Charles De Mestral, Elisa Greco, Mark Wheatcroft, Ashraf Alazonni, Rawand Abdin, Margaret L Rand, Heyu Ni, Mohammad Qadura. Ticagrelor as an alternative antiplatelet therapy in cardiac patients non-sensitive to aspirin. *Medicina (Kaunas)*. 2020. Vol. 56. no 10. P. 519-530. DOI: 10.3390/medicina56100519.
7. Sinan Demirtas, Oguz Karahan, Suleyman Yazıcı, Orkut Guclu, Ahmet Caliskan, Orhan Tezcan, Ibrahim Kaplan, Celal Yavuz. Investigation of possible prophylactic, renoprotective, and cardioprotective effects of thromboprophylactic drugs against ischemia-reperfusion injury. *Kaohsiung Journal of Medical Sciences*. 2015. Vol. 31. no 3. P. 115-122. DOI: 10.1016/j.kjms.2014.12.005.

8. Markus Hautamäki, Leo-Pekka Lyytikäinen, Markku Eskola, Terho Lehtimäki, Kjell Nikus, Niku Oksala, Juho Tynkkynen, Jussi Hernesniemi. Prehospital Adenosine Diphosphate Receptor blocker use, culprit artery flow, and mortality in STEMI: the MADDEC study. *Clinical Drug Investigation*. 2021. Vol. 41. no 7. P. 605-613. DOI: 10.1007/s40261-021-01045-2.
9. Yi Xu, Yimin Shen, Delong Chen, Pengfei Zhao, Jun Jiang. Efficacy and safety of dual antiplatelet therapy in patients undergoing coronary stent implantation: a systematic review and network meta-analysis. *Journal of Interventional Cardiology*. 2021. Vol. 2021. P. 1-12. DOI: 10.1155/2021/9934535.
10. Zhi-Jiang Xie, Shuan-Li Xin, Chao Chang, Hai-Jing Zhou, Xiu-Feng Zhao, Feng-Hui Jiao, Chuan Chen, Tao Li. Combined glycoprotein IIb/IIIa inhibitor therapy with ticagrelor for patients with acute coronary syndrome. *PLoS One*. 2021. Vol. 16. no 2. P. 1-12. DOI: 10.1371/journal.pone.0246166.
11. Raffaele Piccolo, Gennaro Giustino, Roxana Mehran, Stephan Windecker. Stable coronary artery disease: revascularisation and invasive strategies. *Lancet*. 2015. Vol. 386. no 9994. P. 702-713. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)61220-X.
12. Yan Xiao, Wanying Chen, Zehao Zhong, Liang Ding, Hua Bai, Hao Chen, Hongru Zhang, Yihuang Gu, Shengfeng Lu. Electroacupuncture preconditioning attenuates myocardial ischemia-reperfusion injury by inhibiting mitophagy mediated by the mTORC1-ULK1-FUNDC1 pathway. *Biomedical Pharmacotherapy*. 2020. Vol. 127. P. 1-13. DOI: 10.1016/j.biopha.2020.110148.
13. Afonso Caricati-Neto, Paolo Ruggero Errante, Francisco Sandro Menezes-Rodrigues. Recent advances in pharmacological and non-pharmacological strategies of cardioprotection. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019. Vol. 20. no 16. P. 1-24. DOI: 10.3390/ijms20164002.
14. Aleksandar Jovanović. Cardioprotective signalling: past, present and future. *European Journal of Pharmacology*. 2018. Vol. 833. P. 314-319. DOI: 10.1016/j.ejphar.2018.06.029.
15. Mohammed Alquwaizani, Leo Buckley, Christopher Adams, John Fanikos. Anticoagulants: A Review of the Pharmacology, Dosing, and Complications. *Current Emergency and Hospital Medicine Report*. 2013. Vol. 1. no 2. P. 83-97. DOI: 10.1007/s40138-013-0014-6.
16. Shan Lu, Yu Tian, Yun Luo, Xudong Xu, Wenxiu Ge, Guibo Sun, Xiaobo Sun. Iminostilbene, a novel small-molecule modulator of PKM2, suppresses macrophage inflammation in myocardial ischemia-reperfusion injury. *Journal of Advanced Research*. 2020. Vol. 29. P. 83-94. DOI: 10.1016/j.jare.2020.09.001.
17. Lu Wang, Na Li, Fei Wang, Lianqun Cui. P2Y12 inhibition in macrophages reduces ventricular arrhythmias in rats after myocardial ischemia-reperfusion. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*. 2021. Vol. 30. no 4. P. 413-420. DOI: 10.17219/acem/133139.

18. Lorenzo Nesti, Domenico Tricò, Alessandro Mengozzi, Andrea Natali. Rethinking pioglitazone as a cardioprotective agent: a new perspective on an overlooked drug. *Cardiovascular Diabetology*. 2021. Vol. 20. no 1. P. 109-126. DOI: 10.1186/s12933-021-01294-7.
19. Tian Li, Yue Yin, Nan Mu, Yishi Wang, Manling Liu, Mai Chen, Wenhua Jiang, Lu Yu, Yan Li, Heng Ma. Metformin-enhanced cardiac AMP-activated protein kinase/atrogen-1 pathways inhibit charged multivesicular body protein 2B accumulation in ischemia-reperfusion injury. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 2021. Vol. 8. P. 1-15. DOI: 10.3389/fcell.2020.621509.
20. Qun Chen, Jeremy Thompson, Ying Hu, Edward J. Lesnefsky. Chronic metformin treatment decreases cardiac injury during ischemia-reperfusion by attenuating endoplasmic reticulum stress with improved mitochondrial function. *Aging (Albany NY)*. 2021. Vol. 13. no 6. P. 7828-7845. DOI: 10.18632/aging.202858.
21. Pema Raj, Sijo Joseph Thandapilly, Jeffrey Wigle, Shelley Zieroth, Thomas Netticadan. A comprehensive analysis of the efficacy of resveratrol in atherosclerotic cardiovascular disease, myocardial infarction and heart failure. *Molecules (Basel, Switzerland)*. 2021. Vol. 26. no 21. P. 6600-6621. DOI: 10.3390/molecules26216600.
22. Dingyi Lv, Minghao Luo, Zhe Cheng, Ruiyu Wang, Xiyang Yang, Yongzheng Guo, Longxiang Huang, Xiang Li, Bi Huang, Jian Shen, Suxin Luo, Jiangong Yan. Tubeimoside I ameliorates myocardial ischemia-reperfusion injury through SIRT3-dependent regulation of oxidative stress and apoptosis. 2021. Vol. 2021. P. 1-22. DOI: 10.1155/2021/5577019.
23. Ana Mata, Susana Cadenas. The antioxidant transcription factor Nrf2 in cardiac ischemia-reperfusion injury. 2021. Vol. 22. no 21. P. 1-24. DOI: 10.3390/ijms222111939.