

ŞCOALA DOCTORALĂ INTERDISCIPLINARĂ

Facultatea de Medicină

Cezar-Dumitreş LUCA

Rolul preconditionării ischemice la pacienţii supuşi revascularizării chirurgicale *-Rezumat -*

Conducător ştiinţific

Prof.dr. Diana ȚÎNȚ

BRAŞOV, 2025

Cuprins

1. **Introducere – Fundamente teoretice ale preconditionării ischemice la distanță (PID) – pagina 3**
2. **Materiale și Metode – pagina 4**
3. **Rezultatele și discuțiile cercetării**
 - 3.1. Studiul nr. 1 – Impactul PID asupra răspunsului inflamator la pacienții supuși BAC – pagina 5
 - 3.2. Studiul nr. 2 – Impactul PID asupra modulării LOX-1 și SOD-1 în combaterea stresului oxidativ – pagina 6
 - 3.3. Studiul nr. 3 – Conexiuni între stresul oxidativ, inflamație și factorii de risc cardiovascular – pagina 8
4. **Discrepanțe între rezultatele studiului și literatura de specialitate – pagina 9**
5. **Analiza puterii statistice a studiului – pagina 10**
6. **Relevanța clinică și implicații pentru practica medicală – pagina 10**
7. **Concluzii generale – pagina 11**
8. **Bibliografie – pagina 12**
9. **Lista publicațiilor – pagina 26**

1. Introducere

Precondiţionarea ischemică la distanţă (PID) a apărut ca o metodă cardioprotectoare promiţătoare, cu relevanţă clinică majoră în contextul intervenţiilor chirurgicale de revascularizare coronariană prin bypass aorto-coronarian (BAC). PID constă în inducerea unor episoade scurte de ischemie şi reperfuzie într-un teritoriu tisular îndepărtat (ex. membru superior sau inferior), având ca efect declanşarea unor mecanisme sistemice de protecţie împotriva leziunilor ischemie-reperfuzie la nivel miocardic [1–4].

Conceptul a derivat din preconditionarea ischemică clasică (PI), descrisă de Murry şi colab. în 1986 [5], şi ulterior extins de Przyklenk în 1993 în forma sa „la distanţă” [8,9]. Aplicaţiile clinice ale PID s-au extins datorită caracterului său neinvaziv şi al potenţialului de a fi integrată uşor în protocoalele perioperatorii [10–13].

Mecanismele de acţiune ale PID sunt complexe, incluzând:

- activarea căilor neurohumorale şi a căii de semnalizare RISK (Reperfusion Injury Salvage Kinase), ce implică proteine precum Akt şi ERK1/2, responsabile pentru supravieţuirea celulară şi inhibarea apoptozei [16,17,19];
- eliberarea de mediatori umorali precum adenzina, bradikina şi oxidul nitric, care activează receptorii specifici la nivelul cardiomiocitelor [16–20];
- deschiderea canalelor de potasiu ATP-sensibile, cu rol în stabilizarea membranei celulare şi prevenirea supraîncărcării cu calciu [18–20];
- inhibarea activării inflammasomului NLRP3, reducând producţia de IL-1 β şi efectele inflamatorii sistemice [26,27];
- creşterea enzimelor antioxidante, în special superoxid dismutaza-1 (SOD-1), catalaza şi hemoxigenaza-1 (HO-1), care contracarează stresul oxidativ din timpul reperfuziei [27,41–43,45];
- modularea receptorului LOX-1, implicat în recunoaşterea LDL oxidate şi în promovarea stresului oxidativ şi inflamaţiei vasculare [38,44–46].

Mai mult, PID influenţează nivelurile unor biomarkeri-cheie: scăderea troponinei I de înaltă sensibilitate (hs-cTnI) [65,92–94], a izoenzimei CK-MB [98–101] şi a proteinei C reactive (CRP),

cu impact pozitiv asupra evoluţiei postoperatorii, inclusiv în ceea ce priveşte funcţia renală şi incidenţa fibrilaţiei atriale [106–109].

Beneficiile PID au fost documentate şi în ceea ce priveşte:

- **funcţia renală** – prin reducerea incidenţei injuriei renale acute (IRA), confirmată în studii precum cel al lui Zarbock şi colab. [48] şi prin metaanalize [51];
- **funcţia trombocitară** – reducerea activării plachetare şi prevenirea complicaţiilor tromboembolice [54];
- **răspunsul inflamator neutrofilic** – scăderea raportului neutrofile/limfocite şi reducerea adeziunii şi migraţiei neutrofilelor [53,55–57].

Totuşi, literatura reflectă şi **inconsistenţe** în ceea ce priveşte impactul PID asupra rezultatelor clinice „hard” (ex. mortalitate, infarct miocardic, AVC), aşa cum reiese din studii mari, precum ERICCA şi RIPHeart [11,23,26,65]. Aceste discrepanţe pot fi explicate prin variabilitatea protocoalelor (număr, durată şi momentul ciclurilor ischemice), diferenţele în populaţiile studiate, tipul de anestezie utilizată (sevofluran vs. propofol) şi comorbidităţile pacientului [26,43,59–61].

Metaanalizele disponibile (Yi et al. [10]; Pierce et al. [64]; Long et al. [66]) susţin, în general, efectele benefice ale PID asupra biomarkerilor miocardici şi asupra funcţiei renale, dar subliniază nevoia de standardizare a protocoalelor şi de identificare a grupurilor de pacienţi care pot beneficia în mod optim de această intervenţie.

2. Materiale şi Metode

Studiul a fost conceput ca o cercetare prospectivă, randomizată, de tip caz-control, desfăşurată între ianuarie 2020 şi noiembrie 2022 la Spitalul Clinicco Braşov. Au fost incluşi 80 de pacienţi adulţi cu boală coronariană severă, candidaţi pentru bypass aorto-coronarian (BAC) elective. Pacienţii au fost randomizaţi în două grupuri egale: un grup de intervenţie care a primit precondiţionare ischemică la distanţă (PID) şi un grup de control care a urmat protocolul chirurgical standard.

Protocolul PID a constatat în patru cicluri de ischemie-reperfuzie (5 minute de ocluzie urmate de 5 minute de reperfuzie), realizate prin umflarea unui garou pneumatic la 200 mmHg pe membrul superior sau inferior, anterior inducerii anesteziei. Scorul SYNTAX a fost utilizat pentru a cuantifica severitatea leziunilor coronariene pe baza angiografiei.

Biomarkerii analizați au inclus: citokinele proinflamatorii IL-1 și IL-6, enzimele antioxidante SOD-1 și receptorul LOX-1, precum și troponina I de înaltă sensibilitate (hs-cTnI). Probele de sânge au fost recoltate preoperator, la 2 ore postoperator și la 7 zile postintervenție, fiind analizate prin tehnici ELISA și chemiluminiscență. De asemenea, au fost evaluați parametri clinici precum durata șederii în terapia intensivă, durata spitalizării și complicațiile postoperatorii.

Analiza statistică a fost realizată utilizând software-ul JASP. Diferențele între grupuri au fost evaluate cu testul t Student sau Mann-Whitney, iar semnificația a fost stabilită pentru valori $p < 0,05$. Studiul a fost aprobat de comitetul de etică al Universității Transilvania din Braşov și a respectat Declarația de la Helsinki.

3. Rezultatele și discuțiile cercetării

3.1. Studiul nr. 1: Impactul PID asupra răspunsului inflamator la pacienții supuși BAC

Studiul nr. 1 a investigat efectele preconditionării ischemice la distanță (PID) asupra răspunsului inflamator sistemic în contextul intervenției de bypass aorto-coronarian (BAC), o procedură chirurgicală majoră asociată cu leziuni de ischemie-reperfuzie (IR) și inflamație accentuată. În mod specific, au fost analizate modificările nivelurilor interleukinei-1 (IL-1) și interleukinei-6 (IL-6), două citokine proinflamatorii-cheie în cascada de activare imună postoperatorie.

Cercetarea a fost realizată pe un lot de 80 de pacienți diagnosticați cu boală coronariană severă, eligibili pentru BAC elective. Aceștia au fost randomizați în două grupuri egale: un grup de intervenție (PID) și un grup de control. Protocolul PID a constatat în aplicarea a patru cicluri de ischemie și reperfuzie (5 minute de ocluzie cu garou pneumatic la 200 mmHg, urmate de 5 minute de reperfuzie) la nivelul unui membru, anterior inducției anesteziei. Omogenitatea

grupurilor a fost confirmată prin comparaţia caracteristicilor clinice, demografice şi operatorii, inclusiv scorul SYNTAX, timpul de clampare aortică şi utilizarea circulaţiei extracorporeale.

Rezultatele au evidenţiat o reducere semnificativă a IL-1 şi IL-6 în grupul PID comparativ cu grupul control. La momentul postoperator imediat (V2), nivelul IL-1 a fost semnificativ mai scăzut în grupul PID (2.85 ± 2.24 pg/mL) faţă de control (5.56 ± 4.90 pg/mL, $P = 0.002$), diferenţă care s-a menţinut şi la 7 zile (V3: 2.75 ± 2.06 vs. 6.54 ± 5.10 pg/mL, $P < 0.001$). În mod similar, nivelul IL-6 a fost semnificativ mai mic în grupul PID atât la V2 (16.43 ± 9.73 vs. 22.83 ± 13.39 pg/mL, $P = 0.01$), cât şi la V3 (2.75 ± 2.06 vs. 6.54 ± 5.10 pg/mL, $P < 0.001$).

Pe de altă parte, nu s-au constatat diferenţe semnificative în ceea ce priveşte markerii de leziune miocardică (troponina I ultrasensibilă – hsTnI) şi inflamaţie nespecifică (proteina C reactivă – CRP). De asemenea, durata spitalizării şi internarea în terapia intensivă au fost comparabile între cele două grupuri, fără diferenţe semnificative statistice.

Aceste rezultate sugerează că PID are un efect antiinflamator sistemic evident, prin atenuarea răspunsului inflamator indus de IR, dar nu determină o reducere clară a leziunii miocardice sau o îmbunătăţire obiectivă a recuperării clinice imediate. Acest lucru indică faptul că mecanismele protectoare ale PID pot fi predominant imunomodulatoare şi nu direct cardioprotectoare în toate cazurile.

Limitările studiului includ dimensiunea relativ redusă a eşantionului şi absenţa evaluării efectelor pe termen lung. Sunt necesare cercetări suplimentare, cu eşantioane mai mari şi urmărire extinsă, pentru a determina aplicabilitatea clinică reală a PID şi pentru a identifica eventuale subgrupuri de pacienţi care pot beneficia cel mai mult de această strategie terapeutică.

3.2. Studiul nr. 2: Impactul PID asupra modulării LOX-1 şi SOD-1 în combaterea stresului oxidativ

Studiul nr. 2 a urmărit evaluarea efectului preconditionării ischemice la distanţă (PID) asupra stresului oxidativ şi răspunsului inflamator în contextul chirurgiei de revascularizare miocardică prin bypass aortocoronarian (BAC). Accentul a fost pus pe analiza a doi biomarkeri centrali în

echilibrul redox celular: LOX-1 (receptorul lectin al LDL oxidat) – implicat în disfuncția endotelială și inflamația vasculară, și superoxid dismutaza-1 (SOD-1) – o enzimă-cheie cu rol antioxidant intracelular.

Au fost incluși 80 de pacienți cu boală coronariană severă, randomizați în două grupuri egale: unul care a beneficiat de PID aplicat înainte de inducerea anesteziei (patru cicluri de ischemie-reperfuzie la nivelul unui membru), și un grup de control supus protocolului chirurgical standard. Grupurile au fost echilibrate în privința caracteristicilor clinice și a factorilor de risc cardiovascular.

Rezultatele au arătat o **scădere semnificativă a LOX-1** postoperator în grupul PID comparativ cu grupul de control atât la 2 ore (V_2 : 427.52 ± 718.44 vs. 604.27 ± 403.41 pg/mL, $p < 0.001$), cât și la 7 zile (V_3 : 569.99 ± 607.80 vs. 749.36 ± 614.75 pg/mL, $p < 0.001$), indicând o **reducere a inflamației vasculare și a stresului oxidativ**. În paralel, **nivelul SOD-1 a crescut semnificativ** în grupul PID imediat postoperator (V_2 : 2.99 ± 0.93 vs. 0.97 ± 0.79 pg/mL, $p < 0.001$) și s-a menținut crescut și la 7 zile (V_3 : 2.20 ± 1.22 vs. 1.41 ± 1.33 pg/mL, $p < 0.01$), reflectând o **creștere a capacității antioxidante endogene**.

Pe de altă parte, nu s-au observat diferențe semnificative între grupuri în ceea ce privește troponina I ultrasensibilă (hsTnI), proteina C reactivă (CRP), hemoglobina sau creatinina. De asemenea, durata spitalizării, internarea în terapie intensivă și complicațiile postoperatorii nu au fost diferite statistic între grupuri.

Aceste rezultate sugerează că PID modulează favorabil echilibrul oxidativ-inflamator prin reducerea LOX-1 și stimularea SOD-1, contribuind la o protecție celulară și endotelială semnificativă în perioada perioperatorie. Totuși, **aceste beneficii moleculare nu s-au tradus într-un efect clinic evident** asupra necrozei miocardice sau a recuperării postoperatorii imediate.

Limitările studiului includ dimensiunea moderată a eșantionului, caracterul monocentric, perioada scurtă de urmărire (7 zile) și lipsa unei evaluări funcționale directe a miocardului (prin ecocardiografie sau IRM cardiac). De asemenea, nu s-a explorat interacțiunea PID cu alte strategii cardioprotectoare (ex. farmacologice sau de postcondiționare).

În concluzie, studiul demonstrează că PID exercită efecte benefice semnificative asupra stresului oxidativ și inflamației vasculare, susținând potențialul său ca strategie cardioprotectoare adjuvantă în chirurgia cardiovasculară. Sunt necesare însă **studii clinice de mai mare amploare și cu urmărire pe termen lung** pentru a valida relevanța sa translațională.

3.3. Studiul nr. 3: Conexiuni între stresul oxidativ, inflamație și factorii de risc cardiovascular la pacienții supuși BAC și PID

Studiul nr. 3 a explorat efectele preconditionării ischemice la distanță (PID) asupra echilibrului dintre stresul oxidativ, inflamație și factorii de risc cardiovascular la pacienții cu boală coronariană severă supuși revascularizării chirurgicale prin bypass aortocoronarian (BAC). Obiectivul principal a fost de a evalua dacă aplicarea PID poate influența favorabil markerii inflamatori (IL-1, IL-6) și antioxidantul endogen SOD-1, cu implicații asupra protecției miocardice și recuperării postoperatorii.

Lotul de studiu a inclus 80 de pacienți, randomizați egal în grupul PID și grupul de control. Grupurile au fost comparabile în privința vârstei, comorbidităților și parametrilor operatorii. PID a fost aplicat preoperator prin patru cicluri de ischemie-reperfuzie la nivelul unui membru.

Rezultatele au evidențiat o **scădere semnificativă a interleukinelor IL-1 și IL-6** în grupul PID, atât imediat postoperator (V2: IL-1 = 2.85 ± 2.24 vs. 5.56 ± 4.90 pg/ml; IL-6 = 16.43 ± 9.73 vs. 22.83 ± 13.39 pg/ml), cât și la 7 zile (V3: IL-1 = 2.75 ± 2.06 vs. 6.54 ± 5.10 pg/ml; IL-6 = 2.75 ± 2.06 vs. 6.54 ± 5.10 pg/ml, toate $p < 0.001$). În paralel, **nivelurile SOD-1** au crescut semnificativ în grupul PID (V2: 2.99 ± 0.93 vs. 0.97 ± 0.79 pg/ml, $p < 0.001$; V3: 2.20 ± 1.22 vs. 1.41 ± 1.33 pg/ml, $p < 0.01$), indicând **un efect protector antioxidant susținut**.

Cu toate acestea, **nu au fost observate diferențe semnificative statistice** în ceea ce privește biomarkerii de necroză miocardică (hsTnI), CRP, creatinina serică, durata internării sau fracția de ejeție postoperatorie. Analiza statistică post-hoc a evidențiat o putere de detecție de 59.8% (Cohen's $d = 0.5$), sugerând că studiul are o capacitate moderată de a detecta efecte reale, în special cele subtile.

Interpretarea acestor rezultate indică faptul că **PID exercită un efect antiinflamator și antioxidant relevant**, dar care **nu s-a transpus într-un beneficiu clinic imediat măsurabil** asupra leziunii miocardice sau recuperării spitalicești. Rezultatele pot fi influențate de factori precum comorbiditățile (ex. diabet zaharat, hipertensiune), variabilitatea răspunsului individual și limitările de design (studiu monocentric, eșantion moderat, follow-up scurt).

În concluzie, PID are **un profil biologic favorabil** și se conturează ca o **strategie adjuvantă promițătoare** în chirurgia cardiacă, însă **beneficiile clinice directe necesită validare suplimentară** prin studii multicentrice, cu eșantioane mai mari și urmărire extinsă. Această cercetare adaugă dovezi importante privind **rolul PID în reglarea stresului oxidativ și a inflamației**, consolidând raționamentul științific pentru integrarea sa în protocoalele de protecție perioperatorie.

4. Discrepanțe între rezultatele studiului și literatura de specialitate

În timp ce literatura de specialitate descrie efecte cardioprotectoare clare ale preconditionării ischemice la distanță (PID) – inclusiv reducerea troponinei, protejarea funcției ventriculare stângi și scurtarea duratei de spitalizare [112–116] – studiile noastre nu au confirmat aceste beneficii în mod consecvent. În special, nivelurile postoperatorii ale troponinei I ultrasensibile (hsTnI), proteinei C reactive (CRP), creatininei serice sau durata internării nu au prezentat diferențe semnificative între grupul PID și control.

Discrepanțele pot fi explicate prin:

- variațiile de protocol în aplicarea PID (momentul inițierii, cicluri, localizare),
- comorbiditățile pacienților (HTA, DZ, dislipidemie),
- influența tipului de anestezie (propofol vs. agenți volatili),
- dimensiunea eșantionului și designul studiului (monocentric, urmărire scurtă),
- și variabilitatea biologică individuală.

Aceste diferențe între datele experimentale și cele clinice reflectă complexitatea translației PID din laborator în practica chirurgicală.

5. Analiza puterii statistice a studiului

Analiza statistică post-hoc a relevat o **putere globală de detecție de 59,8%** (pentru Cohen's $d = 0,5$), ceea ce înseamnă că studiul are o **probabilitate moderată de a detecta efecte de intensitate medie**. Pentru efecte mari (Cohen's $d \geq 0,8$), probabilitatea de detecție crește substanțial (>95%).

Această putere este **sub pragul convențional de 80%**, sugerând că rezultatele nesemnificative (ex. în cazul hsTnI sau CRP) **nu exclud existența unui efect real**, ci pot reflecta o lipsă de sensibilitate statistică datorată mărimii eșantionului sau a dispersiei ridicate a datelor.

Astfel, interpretarea rezultatelor trebuie făcută cu prudență, luând în considerare riscul de eroare de tip II (fals negativ), în special pentru biomarkerii cu variabilitate crescută.

6. Relevanța clinică și implicații pentru practica medicală

Deși PID nu a demonstrat un efect clinic direct asupra markerilor de necroză miocardică sau alți parametri de recuperare postoperatorie, **beneficiile biologice evidente – scăderea IL-1, IL-6 și LOX-1, creșterea SOD-1 – susțin aplicabilitatea sa ca strategie adjuvantă perioperatorie**.

Relevanța clinică constă în:

- **reducerea inflamației sistemice**, asociată cu complicații cardiovasculare majore,
- **îmbunătățirea echilibrului redox**, cu posibile implicații asupra sănătății endoteliale și a funcției organelor țintă,
- **profilul favorabil de siguranță și cost**, care face PID atractivă pentru implementare largă în centrele de chirurgie cardiacă.

Integrarea PID în practica clinică ar putea contribui la optimizarea managementului perioperator, mai ales în grupuri cu risc crescut (pacienți vârstnici, diabetici, cu boală renală cronică), dar **este necesară validare prin studii suplimentare, multicentrice și cu urmărire extinsă**.

7. Concluzii generale

Cercetarea desfăşurată în această teză susţine ideea că preconditionarea ischemică la distanţă:

- **reduce semnificativ inflamaţia sistemică** (prin scăderea IL-1 şi IL-6),
- **îmbunătăţeşte statusul antioxidant celular** (prin creşterea SOD-1),
- **reduce expresia receptorului LOX-1**, un element cheie în inflamaţia vasculară şi stresul oxidativ.

Cu toate acestea, **nu s-au evidenţiat efecte directe semnificative asupra necrozei miocardice (hsTnI), a parametrilor inflamatori generali (CRP), funcţiei renale sau a evoluţiei clinice imediate.**

PID rămâne o strategie cu potenţial real în protecţia organelor vitale în chirurgia cardiacă, în special ca adjuvant în reducerea impactului agresiunii ischemie-reperfuzie. Totuşi, **transpunerea beneficiilor biologice în rezultate clinice măsurabile** necesită validare ulterioară prin:

- extinderea dimensiunii eşantioanelor,
- optimizarea protocoalelor de aplicare PID,
- integrarea cu alte măsuri de protecţie (farmacologice, anestezice, tehnice),
- şi monitorizarea pe termen lung a pacienţilor.

8. Bibliografie

1. Luca, C. D., Boieriu, A. M., Neculoiu, C. D., & Țint, D. (2024). The impact of remote ischemic preconditioning on inflammation markers in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Cardiology Research*, 15(5), 369-376. <https://doi.org/10.14740/cr1702>.
2. Goyal, A. and Agrawal, N. (2017). Ischemic preconditioning: interruption of various disorders. *Journal of the Saudi Heart Association*, 29(2), 116-127. <https://doi.org/10.1016/j.jsha.2016.09.002>.
3. Kumar, A., Singh, H., & Shariff, M. (2019). Remote ischemic preconditioning and its role in the prevention of new onset atrial fibrillation post-cardiac surgery. a meta-analysis of randomized control trials. *Journal of Arrhythmia*, 35(6), 789-794. <https://doi.org/10.1002/joa3.12252>.
4. Shawky, A., Okasha, N., & Hegazy, T. (2018). Prevention of contrast induced nephropathy by ischemic preconditioning in patients undergoing percutaneous coronary angiography. *The Egyptian Heart Journal*, 70(2), 107-111. <https://doi.org/10.1016/j.ehj.2017.12.004>.
5. Murry, C., Jennings, R., & Reimer, K. (1986). preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium.. *circulation*, 74(5), 1124-1136. <https://doi.org/10.1161/01.cir.74.5.1124>.
6. Vahlhaus, C., Schulz, R., Post, H., Rose, J., & Heusch, G. (1998). prevention of ischemic preconditioning only by combined inhibition of protein kinase c and protein tyrosine kinase in pigs. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 30(2), 197-209. <https://doi.org/10.1006/jmcc.1997.0609>.
7. Kloner, R. A. and Jennings, R. B. (2001). Consequences of brief ischemia: stunning, preconditioning, and their clinical implications. *Circulation*, 104(25), 3158-3167. <https://doi.org/10.1161/hc5001.100039>.
8. Przyklenk, K., Bauer, B., Ovize, M., Kloner, R. A., & Whittaker, P. (1993). Regional ischemic 'preconditioning' protects remote virgin myocardium from subsequent sustained coronary occlusion.. *Circulation*, 87(3), 893-899. <https://doi.org/10.1161/01.cir.87.3.893>.
9. Fricke, T. A. and Konstantinov, I. E. (2019). Commentary: a paradox of remote ischemic preconditioning: remote understanding, remote relevance, and remote future?. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 157(4), 1477-1478. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2018.10.056>.

10. Yi, B., Wang, J., Yi, D., Zhu, Y., Jiang, Y., Y, L., ... & Rong, J. (2017). Remote ischemic preconditioning and clinical outcomes in on-pump coronary artery bypass grafting: a meta-analysis of 14 randomized controlled trials. *Artificial Organs*, 41(12), 1173-1182. <https://doi.org/10.1111/aor.12900>.
11. Hausenloy, D. J., Candilio, L., Evans, R. D., Ariti, C., Jenkins, D. P., Kolvekar, S., ... & Yellon, D. M. (2015). Remote ischemic preconditioning and outcomes of cardiac surgery. *New England Journal of Medicine*, 373(15), 1408-1417. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1413534>.
12. Schubert, S. and Kron, I. L. (2018). Remote ischemic preconditioning: a complex question with an even more complex answer. *Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 30(1), 34-35. <https://doi.org/10.1053/j.semtcvs.2018.02.020>.
13. Fricke, T. A. and Konstantinov, I. E. (2019). Commentary: a paradox of remote ischemic preconditioning: remote understanding, remote relevance, and remote future?. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 157(4), 1477-1478. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2018.10.056>.
14. Røsand, Ø. and Høydal, M. A. (2021). Cardiac exosomes in ischemic heart disease—a narrative review. *Diagnostics*, 11(2), 269. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11020269>.
15. Singh, L., Kulshrestha, R., Singh, N., & Jaggi, A. S. (2018). Mechanisms involved in adenosine pharmacological preconditioning-induced cardioprotection. *The Korean Journal of Physiology & Pharmacology*, 22(3), 225. <https://doi.org/10.4196/kjpp.2018.22.3.225>.
16. Rosenberg, J. H., Werner, J. H., Moulton, M. J., & Agrawal, D. K. (2018). Current modalities and mechanisms underlying cardioprotection by ischemic conditioning. *Journal of Cardiovascular Translational Research*, 11(4), 292-307. <https://doi.org/10.1007/s12265-018-9813-1>.
17. Wang, S., Xiao-dong, Y., Wei, J., & Xia, Z. (2020). Remote ischemic preconditioning for cardioprotection in patients undergoing cardiac surgery: a systemic review. *Translational Perioperative and Pain Medicine*, 7(3). <https://doi.org/10.31480/2330-4871/119>.
18. Kumar, A., Goshain, O., Sharma, B., Sharma, B. M., Sharma, S., Gupta, A., ... & Kumar, R. (2022). Involvement of estrogen receptor and mitochondrial katp channels in cardioprotective effect of remote aortic preconditioning in isolated rat heart. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 84(4). <https://doi.org/10.36468/pharmaceutical-sciences.991>.
19. Páez, D. T., Garcés, M., Calabró, V., Bin, E. P., D'Annunzio, V., Mauro, J. D., ... & Donato, M. (2019). Adenosine a1receptors and mitochondria: targets of remote ischemic preconditioning.

American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology, 316(3), H743-H750.
<https://doi.org/10.1152/ajpheart.00071.2018>.

20. Aggarwal, S., Randhawa, P. K., Singh, N., & Jaggi, A. S. (2017). Role of atp-sensitive potassium channels in remote ischemic preconditioning induced tissue protection. *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics*, 22(5), 467-475.
<https://doi.org/10.1177/1074248416687873>.
21. Donato, M., Bin, E. P., Annunzio, V. D., & Gelpi, R. J. (2021). Myocardial remote ischemic preconditioning: from cell biology to clinical application. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 476(10), 3857-3867. <https://doi.org/10.1007/s11010-021-04192-4>.
22. Hur, M., Park, S., Shin, J., Choi, J., Yoo, S., Kim, W. H., ... & Kim, J. (2018). The effect of remote ischemic preconditioning on serum creatinine in patients undergoing partial nephrectomy: a study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*, 19(1). <https://doi.org/10.1186/s13063-018-2820-3>.
23. Lotfi, A., Eftekhari, H., Atreya, A. R., Kashikar, A., Sivalingam, S., Giannoni, M., ... & Engelman, D. T. (2016). Randomized controlled trial of remote ischemic preconditioning and atrial fibrillation in patients undergoing cardiac surgery. *World Journal of Cardiology*, 8(10), 615.
<https://doi.org/10.4330/wjc.v8.i10.615>.
24. García, S., Rector, T. S., Zakharova, M., Herrmann, R. R., Adabağ, S., Bertog, S., ... & McFalls, E. O. (2016). c ardiac r emote i schemic p reconditioning prior to e lective vascular s urgery (cripes): a prospective, randomized, sham-controlled phase ii clinical trial. *Journal of the American Heart Association*, 5(10). <https://doi.org/10.1161/jaha.116.003916>.
25. Wang C. , Li H. , Wang S. , Mao X. , Yan D. , Wong S. et al.. Repeated non-invasive limb ischemic preconditioning confers cardioprotection through pkc-ε/stat3 signaling in diabetic rats. *Cellular Physiology and Biochemistry* 2018;45(5):2107-2121. <https://doi.org/10.1159/000488047>.
26. Stokfisz K. , Ledakowicz-Polak A. , Zagórski M. , Jander S. , Przybylak K. , & Zielińska M.. The clinical utility of remote ischemic preconditioning in protecting against cardiac surgery-associated acute kidney injury: a pilot randomized clinical trial. *Advances in Clinical and Experimental Medicine* 2020;29(2):189-196. <https://doi.org/10.17219/acem/112610>.
27. Wang H. , Wang Y. , Liao Q. , Jin L. , Xu L. , Hu Y. et al.. Effects of remote ischemic preconditioning in patients undergoing off-pump coronary artery bypass graft surgery. *Frontiers in Physiology* 2019;10. <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.00495>.

28. Yuan Y. , Xiong H. , Zhang Y. , Yu H. , & Zhou R.. Intralipid postconditioning in patients of cardiac surgery undergoing cardiopulmonary bypass (icpb): study protocol for a randomized controlled trial. 2020. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-18732/v2>.
29. Cheng P. , Wang G. , & An Y.. The protective effect of remote ischemic preconditioning on acute kidney injury following pediatric cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. 2024. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-4541403/v1>.
30. Zhang H. , Li S. , & Jin Y.. Remote ischemic preconditioning-induced late cardioprotection: possible role of melatonin-mitokatkp-h2s signaling pathway. Acta Cirúrgica Brasileira 2023;38. <https://doi.org/10.1590/acb380423>.
31. Eerik K. , Kasepalu T. , Kuusik K. , Eha J. , Vähi M. , Kilk K. et al.. Effects of ripc on the metabolome in patients undergoing vascular surgery: a randomized controlled trial. Biomolecules 2022;12(9):1312. <https://doi.org/10.3390/biom12091312>.
32. Drury N. , Doorn C. , Woolley R. , Amos-Hirst R. , Bi R. , Spencer C. et al.. The bilateral remote ischaemic conditioning in children (bricc) trial: a two-centre, double-blind, randomised controlled trial in young children undergoing cardiac surgery. 2023. <https://doi.org/10.1101/2023.04.21.23288646>.
33. Miličić M. , Soldatović I. , Nežić D. , Jović M. , Maravić-Stojkovic V. , Vuković P. et al.. Remote ischemic preconditioning in patients undergoing coronary bypass grafting following acute coronary syndrome without st elevation. Vojnosanitetski Pregled 2020;77(10):1017-1023. <https://doi.org/10.2298/vsp180414179m>.
34. Krag A. , Kiil B. , Hvas C. , & Hvas A.. Effect of remote ischemic preconditioning on hemostasis and fibrinolysis in head and neck cancer surgery: a randomized controlled trial. Plos One 2019;14(7):e0219496. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0219496>.
35. Aidonidis I. , Christina B. , Konstantina D. , Apostolia H. , Panagiotis L. , Eleftherios P. et al.. Remote ischemic preconditioning on new onset post-cardiac surgery atrial fibrillation: a single-centre prospective clinical study. Journal of Integrative Cardiology Open Access 2019:1-6. <https://doi.org/10.31487/j.jicoa.2019.04.09>.
36. Stepan M. , Oleh L. , Oleksandr D. , & Swol J.. Effects of multimodal low-opioid anesthesia protocol during on-pump coronary artery bypass grafting: a prospective cohort study. Journal of Cardiothoracic Surgery 2023;18(1). <https://doi.org/10.1186/s13019-023-02395-y>.
37. Zeggeren L. , Visser R. , Vernooij L. , Dijkstra I. , Bosma M. , Molenaar Q. et al.. The effect of remote ischaemic preconditioning on postoperative cardiac and inflammatory biomarkers in

pancreatic surgery: a randomized controlled trial. *BJS Open* 2021;5(2).
<https://doi.org/10.1093/bjsopen/zrab015>.

38. Zhang S. , Tao X. , Ding S. , Feng X. , Wu F. , & Wu Y.. Associations between postoperative cognitive dysfunction, serum interleukin-6 and postoperative delirium among patients after coronary artery bypass grafting: a mediation analysis. *Nursing in Critical Care* 2024;29(6):1245-1252. <https://doi.org/10.1111/nicc.13081>.
39. Gorjipour F. , Saeedzadeh T. , Toloueitabar Y. , Kachoueian N. , Ghashghaei S. , Mortazian M. et al.. Remote ischemic preconditioning effects on inflammatory markers and myocardial protection in coronary artery bypass graft surgery. *Perfusion* 2020;37(1):56-61. <https://doi.org/10.1177/0267659120979293>.
40. Feige K. , Torregroza C. , Gude M. , Maddison P. , Stroethoff M. , Roth S. et al.. Cardioprotective properties of humoral factors released after remote ischemic preconditioning in cabg patients with propofol-free anesthesia—a translational approach from bedside to bench. *Journal of Clinical Medicine* 2022;11(5):1450. <https://doi.org/10.3390/jcm11051450>.
41. Pinaud F. , Corbeau J. , Baufreton C. , Binuani J. , Brux J. , Fouquet O. et al.. Remote ischemic preconditioning in aortic valve surgery: results of a randomized controlled study. *Journal of Cardiology* 2016;67(1):36-41. <https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2015.06.007>.
42. Huh J. and Chae M.. Paired remote ischemic preconditioning in recipients and living donors can mitigate cardiovascular stress in recipients after living-donor kidney transplantation: a propensity-score-matching analysis. *Medicina* 2024;60(11):1826. <https://doi.org/10.3390/medicina60111826>.
43. Luca C. , Boieriu A. , Neculoiu C. , & Țînt D.. Cardioprotection in coronary artery bypass graft surgery: the impact of remote ischemic preconditioning on modulating lox-1 and sod-1 to counteract oxidative stress. *Frontiers in Cardiovascular Medicine* 2024;11. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2024.1502326>.
44. Boieriu A. , Luca C. , Neculoiu C. , & Țînt D.. The impact of inflammatory and oxidative stress biomarkers on the sympathetic nervous system in severe coronary atherosclerosis. *Frontiers in Cardiovascular Medicine* 2024;11. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2024.1480925>.
45. Jomová K. , Alomar S. , Alwasel S. , Nepovimová E. , Kuča K. , & Valko M.. Several lines of antioxidant defense against oxidative stress: antioxidant enzymes, nanomaterials with multiple enzyme-mimicking activities, and low-molecular-weight antioxidants. *Archives of Toxicology* 2024;98(5):1323-1367. <https://doi.org/10.1007/s00204-024-03696-4>.

46. Kattoor A. , Goel A. , & Mehta J.. Lox-1: regulation, signaling and its role in atherosclerosis. Antioxidants 2019;8(7):218. <https://doi.org/10.3390/antiox8070218>.
47. Abdallah M. and Elnaggar A.. Effect of remote ischemic preconditioning on patient survival and end organ injury during elective open abdominal aortic surgery repair: a randomized controlled trial. International Journal of Medical Arts 2023;5(7):3443-3449. <https://doi.org/10.21608/ijma.2023.218242.1712>.
48. Zarbock A. , Schmidt C. , Aken H. , Wempe C. , Martens S. , Zahn P. et al.. Effect of remote ischemic preconditioning on kidney injury among high-risk patients undergoing cardiac surgery. Jama 2015;313(21):2133. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.4189>.
49. Lavi S. , Abu-Romeh N. , Wall S. , Alemayehu M. , & Lavi R.. Long-term outcome following remote ischemic postconditioning during percutaneous coronary interventions—the rip-pci trial long-term follow-up. Clinical Cardiology 2017;40(5):268-274. <https://doi.org/10.1002/clc.22668>.
50. Valappil S. , Kunjukrishnapillai S. , Viswanathan S. , Koshy A. , Gupta P. , Velayudhan R. et al.. Remote ischemic preconditioning for prevention of contrast induced nephropathy—insights from an indian study. Indian Heart Journal 2018;70(6):857-863. <https://doi.org/10.1016/j.ihj.2017.11.012>.
51. Pranata R. , Tondas A. , Vania R. , Toruan M. , Lukito A. , & Siswanto B.. Remote ischemic preconditioning reduces the incidence of contrast-induced nephropathy in patients undergoing coronary angiography/intervention: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Catheterization and Cardiovascular Interventions 2020;96(6):1200-1212. <https://doi.org/10.1002/ccd.28709>.
52. Rossaint J. , Meersch M. , Thomas K. , Mersmann S. , Lehmann M. , Skupski J. et al.. Remote ischemic preconditioning causes transient cell cycle arrest and renal protection by a nf-kb–dependent sema5b pathway. JCI Insight 2022;7(14). <https://doi.org/10.1172/jci.insight.158523>.
53. Yaniv G. , Eisenkraft A. , Gavish L. , Wagnert-Avraham L. , Nachman D. , Megreli J. et al.. Remote ischemic preconditioning improves tissue oxygenation in a porcine model of controlled hemorrhage without fluid resuscitation. 2021. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-286422/v1>.
54. Kosiuk J. , Milani R. , Ueberham L. , Uhe T. , Stegmann C. , Hindricks G. et al.. Effect of remote ischemic preconditioning on electrophysiological and biomolecular parameters in nonvalvular paroxysmal atrial fibrillation (rippaf study): rationale and study design of a randomized, controlled clinical trial. Clinical Cardiology 2016;39(11):631-635. <https://doi.org/10.1002/clc.22584>.

55. Zeggeren, L. v., Visser, R. A., Vernooij, L. M., Dijkstra, I. M., Bosma, M., Molenaar, I. Q., ... & Noordzij, P. G. (2020). The effect of remote ischemic preconditioning on postoperative cardiac and inflammatory biomarkers in pancreatic surgery: a randomized controlled trial.. <https://doi.org/10.1101/2020.12.18.20248465>.
56. Dong W. , Yu P. , Zhang T. , Zhu C. , Qi J. , & Liang J.. Adrenomedullin serves a role in the humoral pathway of delayed remote ischemic preconditioning via a hypoxia-inducible factor-1 α -associated mechanism. Molecular Medicine Reports 2018. <https://doi.org/10.3892/mmr.2018.8450>.
57. Siburian R. , Fadillah R. , Altobaishat O. , Umar T. , Dilawar I. , & Nugroho D.. Remote ischemic preconditioning and cognitive dysfunction following coronary artery bypass grafting: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Saudi Journal of Anaesthesia 2024;18(2):187-193. https://doi.org/10.4103/sja.sja_751_23.
58. Papadopoulou A. , Dickinson M. , Samuels T. , Hei C. , Forni L. , & Creagh-Brown B.. Efficacy of remote ischaemic preconditioning on outcomes following non-cardiac non-vascular surgery: a systematic review and meta-analysis. Perioperative Medicine 2023;12(1). <https://doi.org/10.1186/s13741-023-00297-0>.
59. Makkad B. , Heinke T. , & Kertai M.. Inhalational or total intravenous anesthetic for cardiac surgery: does the debate even exist?. Current Opinion in Anaesthesiology 2021;35(1):18-35. <https://doi.org/10.1097/aco.0000000000001087>.
60. Heusch G.. Remote ischemic conditioning in cardiovascular surgery. Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics 2017;22(4):297-301. <https://doi.org/10.1177/1074248416687874>.
61. Bunte S. , Lill T. , Falk M. , Stroethoff M. , Raupach A. , Mathes A. et al.. Impact of anesthetics on cardioprotection induced by pharmacological preconditioning. Journal of Clinical Medicine 2019;8(3):396. <https://doi.org/10.3390/jcm8030396>.
62. Nakano D.. Remote ischemic preconditioning of the femoral artery and vein does not protect against renal ischemia/reperfusion-induced injury in anesthetized mice. Journal of Urology and Nephrology Open Access 2016;2(2):01-05. <https://doi.org/10.15226/2473-6430/2/2/00110>.
63. Yang S., Abbott G., Gao W., Liu J., Luo C., & Hu Z.. Involvement of glycogen synthase kinase-3 β in liver ischemic conditioning induced cardioprotection against myocardial ischemia and reperfusion injury in rats. Journal of Applied Physiology 2017;122(5):1095-1105. <https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00862.2016>.

64. Pierce B., Bole I., Patel V., & Brown D.. Clinical outcomes of remote ischemic preconditioning prior to cardiac surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of the American Heart Association* 2017;6(2). <https://doi.org/10.1161/jaha.116.004666>.
65. Hausenloy D., Candilio L., Evans R., Ariti C., Jenkins D., Kolvekar S.et al.. Effect of remote ischaemic preconditioning on clinical outcomes in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery (ericca study): a multicentre double-blind randomised controlled clinical trial. *Efficacy and Mechanism Evaluation* 2016;3(4):1-58. <https://doi.org/10.3310/eme03040>.
66. Long Y., Feng X., Shan X., Chen Q., Xia Z., Ji F.et al.. Remote ischemic preconditioning reduces acute kidney injury after cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesthesia & Analgesia* 2021. <https://doi.org/10.1213/ane.0000000000005804>.
67. Gallagher S., Jones D., Kapur A., Wragg A., Harwood S., Mathur R.et al.. Remote ischemic preconditioning has a neutral effect on the incidence of kidney injury after coronary artery bypass graft surgery. *Kidney International* 2015;87(2):473-481. <https://doi.org/10.1038/ki.2014.259>.
68. Wu Q., Wang T., Chen S., Zhou Q., Li H., Hu N.et al.. Cardiac protective effects of remote ischaemic preconditioning in children undergoing tetralogy of fallot repair surgery: a randomized controlled trial. *European Heart Journal* 2017;39(12):1028-1037. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx030>.
69. Kleinbongard P. , Peters J. , Jakob H. , Heusch G. , & Thielmann M.. Persistent survival benefit from remote ischemic pre-conditioning in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *Journal of the American College of Cardiology* 2018;71(2):252-254. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.10.083>.
70. Lang J. and Kim J.. Remote ischaemic preconditioning – translating cardiovascular benefits to humans. *The Journal of Physiology* 2022;600(13):3053-3067. <https://doi.org/10.1113/jp282568>.
71. Meybohm P. , Bein B. , Brosteanu O. , Cremer J. , Gruenewald M. , Stoppe C. et al.. A multicenter trial of remote ischemic preconditioning for heart surgery. *New England Journal of Medicine* 2015;373(15):1397-1407. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1413579>.
72. Heusch G.. Molecular basis of cardioprotection. *Circulation Research* 2015;116(4):674-699. <https://doi.org/10.1161/circresaha.116.305348>.
73. Akhmedov A. , Sawamura T. , Chen C. , Kraler S. , Vdovenko D. , & Lüscher T.. Lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 (lox-1): a crucial driver of atherosclerotic cardiovascular

<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa770>.

74. Poznyak A. , Grechko A. , Orekhova V. , Chegodaev Y. , Wu W. , & Orekhov A.. Oxidative stress and antioxidants in atherosclerosis development and treatment. *Biology* 2020;9(3):60. <https://doi.org/10.3390/biology9030060>.
75. Wahlstrøm K. , Hansen H. , Kvist M. , Burcharth J. , Lykkesfeldt J. , Gögenür I. et al.. Effect of remote ischaemic preconditioning on perioperative endothelial dysfunction in non-cardiac surgery: a randomised clinical trial. *Cells* 2023;12(6):911. <https://doi.org/10.3390/cells12060911>.
76. Shimizu M. , Tropak M. , Diaz R. , Suto F. , Surendra H. , Kuzmin E. et al.. Transient limb ischaemia remotely preconditions through a humoral mechanism acting directly on the myocardium: evidence suggesting cross-species protection. *Clinical Science* 2009;117(5):191-200. <https://doi.org/10.1042/cs20080523>.
77. Bauer I. and Raupach A.. The role of heme oxygenase-1 in remote ischemic and anesthetic organ conditioning. *Antioxidants* 2019;8(9):403. <https://doi.org/10.3390/antiox8090403>.
78. Fiorentino F. , Angelini G. , Suleiman M. , Rahman A. , Anderson J. , Bryan A. et al.. Investigating the effect of remote ischaemic preconditioning on biomarkers of stress and injury-related signalling in patients having isolated coronary artery bypass grafting or aortic valve replacement using cardiopulmonary bypass: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2015;16(1). <https://doi.org/10.1186/s13063-015-0696-z>.
79. Vilahur G. , Gutiérrez M. , Casaní L. , Cubedo J. , Capdevila A. , Pons-Lladó G. et al.. Hypercholesterolemia abolishes high-density lipoprotein-related cardioprotective effects in the setting of myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology* 2015;66(21):2469-2470. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.08.901>.
80. Hausenloy D. and Yellon D.. The therapeutic potential of ischemic conditioning: an update. *Nature Reviews Cardiology* 2011;8(11):619-629. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2011.85>.
81. Ridker P. , Thuren T. , Zalewski A. , & Libby P.. Interleukin-1 β inhibition and the prevention of recurrent cardiovascular events: rationale and design of the canakinumab anti-inflammatory thrombosis outcomes study (cantos). *American Heart Journal* 2011;162(4):597-605. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2011.06.012>.

82. Bifari A. , Sulaimani R. , Khojah Y. , Almaghrabi O. , Alshaikh H. , & Al-Ebrahim K.. Cardiovascular risk factors in coronary artery bypass graft patients: comparison between two periods. Cureus 2020. <https://doi.org/10.7759/cureus.10561>.
83. Damaskos C. , Garmpis N. , Kollia P. , Mitsiopoulos G. , Barlampa D. , Drosos A. et al.. Assessing cardiovascular risk in patients with diabetes: an update. Current Cardiology Reviews 2021;16(4):266-274. <https://doi.org/10.2174/1573403x15666191111123622>.
84. Sianos G, Morel MA, Kappetein AP, Morice MC, Colombo A, Dawkins K et al. Syntax score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease. EuroIntervention. 2005;1:219-227.
85. Serruys P. , Morice M. , Kappetein A. , Colombo A. , Holmes D. , Mack M. et al.. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. New England Journal of Medicine 2009;360(10):961-972. <https://doi.org/10.1056/nejmoa0804626>.
86. Quinn, A., Williams, A., Sivilli, T. I., Raison, C. L., & Pace, T. W. W. (2018). The plasma interleukin-6 response to acute psychosocial stress in humans is detected by a magnetic multiplex assay: comparison to high-sensitivity elisa. Stress, 21(4), 376-381. <https://doi.org/10.1080/10253890.2018.1446518>.
87. Fisson S., Ouakrim H., Touitou V., Baudet S., Abdelwahed R., Donnou S. et al.. Cytokine profile in human eyes: contribution of a new cytokine combination for differential diagnosis between intraocular lymphoma or uveitis. Plos One 2013;8(2):e52385. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0052385>.
88. Abe K., Hashimoto Y., Yatsushiro S., Yamamura S., Bando M., Hiroshima Y. et al.. Simultaneous immunoassay analysis of plasma il-6 and tnf- α on a microchip. Plos One 2013;8(1):e53620. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0053620>.
89. Chapman A., Fujisawa T., Lee K., Andrews J., Anand A., Sandeman D. et al.. Novel high-sensitivity cardiac troponin i assay in patients with suspected acute coronary syndrome. Heart 2018;heartjnl-2018-314093. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2018-314093>.
90. Lee K., Noaman A., Vaswani A., Gibbins M., Griffiths M., Chapman A. et al.. Prevalence, determinants, and clinical associations of high-sensitivity cardiac troponin in patients attending emergency departments. The American Journal of Medicine 2019;132(1):110.e8-110.e21. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2018.10.002>.

91. Narayanan T., Naneishvili T., Moody W., Townend J., & Ludman P.. Chest pain with significantly elevated troponins: be wary of false positives. *Cureus* 2025. <https://doi.org/10.7759/cureus.77018>.
92. Hong D. , Min J. , Kim J. , Sohn I. , Lim T. , Lim Y. et al.. The effect of remote ischaemic preconditioning on myocardial injury in patients undergoing off-pump coronary artery bypass graft surgery. *Anaesthesia and Intensive Care* 2010;38(5):924-929. <https://doi.org/10.1177/0310057x1003800518>.
93. Kepler T. , Kuusik K. , Lepner U. , Starkopf J. , Zilmer M. , Eha J. et al.. Remote ischaemic preconditioning attenuates cardiac biomarkers during vascular surgery: a randomised clinical trial. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery* 2020;59(2):301-308. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2019.09.502>.
94. Alsaleh M. , Alazzoni A. , Shalash S. , Ye C. , Mbuagbaw L. , Thabane L. et al.. Performance of the high-sensitivity troponin assay in diagnosing acute myocardial infarction: systematic review and meta-analysis. *CMAJ Open* 2014;2(3):E199-E207. <https://doi.org/10.9778/cmajo.20130074>.
95. Xu X., Zhou Y., Luo S., Zhang W., Zhao Y., Yu M. et al.. Effect of remote ischemic preconditioning in the elderly patients with coronary artery disease with diabetes mellitus undergoing elective drug-eluting stent implantation. *Angiology* 2013;65(8):660-666. <https://doi.org/10.1177/0003319713507332>.
96. Abe N. , Tomita K. , Teshima M. , Kuwabara M. , Sugawa S. , Hinata N. et al.. Distribution of cardiac troponin i in the japanese general population and factors influencing its concentrations. *Journal of Clinical Laboratory Analysis* 2017;32(3). <https://doi.org/10.1002/jcla.22294>.
97. Moskowitz M. and Waeber C.. Remote ischemic preconditioning. *Circulation* 2011;123(7):709-711. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.110.009688>.
98. Wei X. , Li D. , Shi Y. , Ning Y. , Yan Y. , Zhang Y. et al.. Serum fgf21 levels predict the mace in patients with myocardial infarction after coronary artery bypass graft surgery. *Frontiers in Cardiovascular Medicine* 2022;9. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.850517>.
99. Eriş C. , Erdolu B. , Engin M. , AS A. , & Üstündağ Y.. The effects of aortic clamping strategy on myocardial protection and early postoperative outcomes during coronary artery bypass grafting operations. *The Heart Surgery Forum* 2021;24(2):E217-E222. <https://doi.org/10.1532/hsf.3475>.
100. Jaiswal A.. H-fabp as a diagnostic marker for early detection of young myocardial infarction among indians. *Bioinformation* 2022;18(6):506-512. <https://doi.org/10.6026/97320630018506>.

101. Sezai A. , Hata M. , Yoshitake I. , Kimura H. , Takahashi K. , Hata H. et al.. Results of emergency coronary artery bypass grafting for acute myocardial infarction: importance of intraoperative and postoperative cardiac medical therapy. *Annals of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2012;18(4):338-346. <https://doi.org/10.5761/atcs.oa.11.01821>.
102. Ota T. , Hasegawa Y. , Murata E. , Tanaka N. , & Fukuoka M.. False-positive elevation of ck-mb levels with chest pain in lung adenocarcinoma. *Case Reports in Oncology* 2020;13(1):100-104. <https://doi.org/10.1159/000505724>.
103. Nardi P. , Pisano C. , Ferrante S. , Bertoldo F. , Scafuri A. , Bassano C. et al.. Warm blood versus st. thomas cardioplegia for myocardial protection in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Polish Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 2019;16(4):147-154. <https://doi.org/10.5114/kitp.2019.91383>.
104. Kittipeerapat N. , Fabian R. , Bernsen S. , Weydt P. , & Castro-Gomez S.. Creatine kinase mb isoenzyme is a complementary biomarker in amyotrophic lateral sclerosis. *International Journal of Molecular Sciences* 2023;24(14):11682. <https://doi.org/10.3390/ijms241411682>.
105. Jang W. , Yang J. , Choi S. , Song Y. , Hahn J. , Kim W. et al.. Association of periprocedural myocardial infarction with long-term survival in patients treated with coronary revascularization therapy of chronic total occlusion. *Catheterization and Cardiovascular Interventions* 2015;87(6):1042-1049. <https://doi.org/10.1002/ccd.26286>.
106. Şaşkın H. , Düzyol Ç. , Aksoy R. , Özcan K. , Güngö B. , & İdiz M.. Do preoperative c-reactive protein and mean platelet volume levels predict development of postoperative atrial fibrillation in patients undergoing isolated coronary artery bypass grafting?. *Advances in Interventional Cardiology* 2016;2:156-163. <https://doi.org/10.5114/aic.2016.59366>.
107. Lechowicz K. , Szylińska A. , Listewnik M. , Drożdżal S. , Tomska N. , Rotter I. et al.. Cardiac delirium index for predicting the occurrence of postoperative delirium in adult patients after coronary artery bypass grafting. *Clinical Interventions in Aging* 2021;Volume 16:487-495. <https://doi.org/10.2147/cia.s302526>.
108. Lorenzo A. , Pittella F. , & Rocha A.. Increased preoperative c-reactive protein levels are associated with inhospital death after coronary artery bypass surgery. *Inflammation* 2012;35(3):1179-1183. <https://doi.org/10.1007/s10753-011-9426-1>.
109. Aksoy F. , Uysal D. , & İbrişim E.. Relationship between c-reactive protein/albumin ratio and new-onset atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *Revista Da Associação Médica Brasileira* 2020;66(8):1070-1076. <https://doi.org/10.1590/1806-9282.66.8.1070>.

110. Pilcher J. , Young P. , Weatherall M. , Rahman I. , Bonser R. , & Beasley R.. A systematic review and meta-analysis of the cardioprotective effects of remote ischaemic preconditioning in open cardiac surgery. *Journal of the Royal Society of Medicine* 2012;105(10):436-445. <https://doi.org/10.1258/jrsm.2012.120049>.
111. Cho Y. , Nam K. , Kim T. , Choi S. , Kim S. , Hausenloy D. et al.. Sevoflurane, propofol and carvedilol block myocardial protection by limb remote ischemic preconditioning. *International Journal of Molecular Sciences* 2019;20(2):269. <https://doi.org/10.3390/ijms20020269>.
112. Xie J. , Liao X. , Chen W. , Huang D. , Chang F. , Chen W. et al.. Remote ischaemic preconditioning reduces myocardial injury in patients undergoing heart valve surgery: randomised controlled trial. *Heart* 2011;98(5):384-388. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2011-300860>.
113. Thielmann M. , Kottenberg E. , Boengler K. , Raffelsieper C. , Neuhaeuser M. , Peters J. et al.. Remote ischemic preconditioning reduces myocardial injury after coronary artery bypass surgery with crystalloid cardioplegic arrest. *Basic Research in Cardiology* 2010;105(5):657-664. <https://doi.org/10.1007/s00395-010-0104-5>.
114. Cho Y. , Shimura S. , Aki A. , Furuya H. , Okada K. , & Ueda T.. The syntax score is correlated with long-term outcomes of coronary artery bypass grafting for complex coronary artery lesions. *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery* 2016;23(1):125-132. <https://doi.org/10.1093/icvts/ivw057>.
115. Kageyama S. , Serruys P. , Ninomiya K. , O'Leary N. , Masuda S. , Kotoku N. et al.. Impact of on-pump and off-pump coronary artery bypass grafting on 10-year mortality versus percutaneous coronary intervention. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 2023;64(2). <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezad240>.
116. Nouraei S. , Baradari A. , & Jazayeri A.. Does remote ischaemic preconditioning protect kidney and cardiomyocytes after coronary revascularization? a double blind controlled clinical trial. *Medical Archives* 2016;70(5):373. <https://doi.org/10.5455/medarh.2016.70.373-378>.
117. Huh J. and Chae M.. Paired remote ischemic preconditioning in recipients and living donors can mitigate cardiovascular stress in recipients after living-donor kidney transplantation: a propensity-score-matching analysis. *Medicina* 2024;60(11):1826. <https://doi.org/10.3390/medicina60111826>.
118. Afridi M. , Roomi F. , Khan H. , Kazim A. , Afridi R. , Usmani S. et al.. Diabetes mellitus and coronary revascularization: comparing outcomes between coronary artery bypass grafting and percutaneous coronary intervention. *Cureus* 2024. <https://doi.org/10.7759/cureus.66166>.

119. Kasepalu T. , Kuusik K. , Lepner U. , Starkopf J. , Zilmer M. , Eha J. et al.. Remote ischaemic preconditioning influences the levels of acylcarnitines in vascular surgery: a randomised clinical trial. *Nutrition & Metabolism* 2020;17(1).
<https://doi.org/10.1186/s12986-020-00495-3>.
120. Herrod P. , Blackwell J. , Moss B. , Gates A. , Atherton P. , Lund J. et al.. The efficacy of 'static' training interventions for improving indices of cardiorespiratory fitness in premenopausal females. *European Journal of Applied Physiology* 2018;119(3):645-652.
<https://doi.org/10.1007/s00421-018-4054-1>.

9. Lista publicaţiilor

- ✓ **Romanian Journal of Cardiology** - *Atrial standstill in a young patient treated with left bundle branch area pacing*

Ecaterina C. , **Dumitreş L.** , & Catalin P.. Atrial standstill in a young patient treated with left bundle branch area pacing. Romanian Journal of Cardiology 2024;34(2):97-101. <https://doi.org/10.2478/rjc-2024-0008>

- ✓ **Cardiology Research Journal** - *The Impact of Remote Ischemic Preconditioning on Inflammation Markers in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting*

Luca C. , Boieriu A. , Neculoiu C. , & Țînt D.. The impact of remote ischemic preconditioning on inflammation markers in patients undergoing coronary artery bypass grafting. Cardiology Research 2024;15(5):369-376. <https://doi.org/10.14740/cr1702>

- ✓ **Frontiers in Cardiovascular Medicine** - *Cardioprotection in coronary artery bypass graft surgery: the impact of remote ischemic preconditioning on modulating LOX-1 and SOD-1 to counteract oxidative stress*

Luca C. , Boieriu A. , Neculoiu C. , & Țînt D.. Cardioprotection in coronary artery bypass graft surgery: the impact of remote ischemic preconditioning on modulating lox-1 and sod-1 to counteract oxidative stress. Frontiers in Cardiovascular Medicine 2024;11. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2024.1502326>

- ✓ **Frontiers in Cardiovascular Medicine** - *The impact of inflammatory and oxidative stress biomarkers on the sympathetic nervous system in severe coronary atherosclerosis*

Boieriu A. , **Luca C.** , Neculoiu C. , & Țînt D.. The impact of inflammatory and oxidative stress biomarkers on the sympathetic nervous system in severe coronary atherosclerosis. Frontiers in Cardiovascular Medicine 2024;11. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2024.1480925>

- ✓ **Medicina Journal** - *Endothelial Dysfunction and Oxidative Stress in Patients with Severe Coronary Artery Disease: Does Diabetes Play a Contributing Role?*

Boieriu A. , **Luca C.** , Neculoiu C. , Bisoc A. , & Țînt D.. Endothelial dysfunction and oxidative stress in patients with severe coronary artery disease: does diabetes play a

<https://doi.org/10.3390/medicina61010135>

- ✓ **Research Reports in Clinical Cardiology** - *Flow Mediated Dilation and Its Correlation with Coronary and Systemic Atherosclerosis in Patients Scheduled for Surgical Myocardial Revascularization*

Boieriu A. , **Luca C.** , & Tint D.. Flow mediated dilation and its correlation with coronary and systemic atherosclerosis in patients scheduled for surgical myocardial revascularization. Research Reports in Clinical Cardiology 2025;Volume 16:1-7.
<https://doi.org/10.2147/rrcc.s489002>

- ✓ **Romanian Journal of Cardiology** - *Connections Between Oxidative Stress, Inflammation, and Cardiovascular Risk Factors in CABG Patients Undergoing Remote Ischemic Preconditioning*

Luca C. , Boieriu A. , Neculoiu D. , & Țînt Ț D.. Connections between oxidative stress, inflammation, and cardiovascular risk factors in cabg patients undergoing remote ischemic preconditioning. Romanian Journal of Cardiology 2025.
<https://doi.org/10.2478/rjc-2025-0006>