

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-3-26-33>  
УДК 616.12-005.4-085.22:577.15

## Ангиотензин 1-7 – пептид, повышающий резистентность сердца к ишемии и реперфузии: нарративный обзор

А.В. Мухомедзянов<sup>1</sup>, С.В. Попов<sup>1</sup>, Л.Н. Маслов<sup>1</sup>,  
Н.В. Нарыжная<sup>1</sup>, М.А. Сиротина<sup>1</sup>, Б.К. Курбатов<sup>1</sup>,  
А.С. Горбунов<sup>1</sup>, М. Килин<sup>1</sup>, А. Кан<sup>2</sup>, А.В. Крылатов<sup>1</sup>,  
Ю.К. Подоксенов<sup>1</sup>, И.В. Степанов<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (НИИ кардиологии Томского НИМЦ), 634012, Российская Федерация, Томск, ул. Киевская, 111а

<sup>2</sup> Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации (СибГМУ Минздрава России), 634050, Российская Федерация, Томск, Московский тракт, 2

### Аннотация

Обоснование. Высокая смертность среди пациентов с острым инфарктом миокарда (ОИМ) является важной проблемой современной кардиологии. В последние годы не произошло существенного снижения уровня смертности от ОИМ. Лекарственные препараты, применяемые для лечения ОИМ, недостаточно эффективны, поэтому назрела необходимость в разработке принципиально новых лекарственных препаратов, способных существенно увеличить толерантность сердца к ишемии/реперфузии (И/Р). Прототипом подобных лекарственных препаратов мог бы стать пептид ангиотензин 1-7, который способен повышать толерантность сердца к И/Р за счет активации Mas-рецепторов в ткани миокарда. В формировании кардиопротекторного эффекта ангиотензина 1-7 принимают участие следующие ферменты: NO-синтаза, растворимая гуанилилциклаза, PI3-киназа, ERK1/2 киназа, Akt-киназа и, возможно, протеинкиназа G. Косвенные данные указывают на то, что гипотетическим конечным эффектором в кардиопротекторном действии ангиотензина 1-7 могут быть митохондриальные или сарколеммальные АТФ-чувствительные K<sup>+</sup>-каналы.

Целью данной статьи является подготовка обзора информации о роли ангиотензина 1-7 в повышении резистентности сердца к ишемии и реперфузии. Поиск литературы по данному вопросу осуществлялся в базе данных PubMed с использованием запросов “angiotensin 1-7 receptors”, “stress”, “angiotensin 1-7”, “mas receptor”, “cardioprotective effects of angiotensin 1-7”.

<b>Ключевые слова:</b>	сердце; ишемия; реперфузия; острый инфаркт миокарда; ангиотензин 1-7; киназы; NO-синтаза.
<b>Финансирование:</b>	статья подготовлена при финансовой поддержке РНФ, грант 23-65-10017. Глава, посвященная конечному эффектору, подготовлена в рамках государственного задания 122020300042-4.
<b>Для цитирования:</b>	Мухомедзянов А.В., Попов С.В., Маслов Л.Н., Нарыжная Н.В., Сиротина М.А., Курбатов Б.К., Горбунов А.С., Килин М., Кан А., Крылатов А.В., Подоксенов Ю.К., Степанов И.В. Ангиотензин 1-7 – пептид, повышающий резистентность сердца к ишемии и реперфузии. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2024;39(3):26–33. <a href="https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-3-26-33">https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-3-26-33</a> .

# Angiotensin 1-7 – a peptide that increases the resistance of the heart to ischemia and reperfusion: narrative review

Alexandr V. Mukhomedzyanov<sup>1</sup>, Sergey V. Popov<sup>1</sup>, Leonid N. Maslov<sup>1</sup>,  
Natalia V. Naryzhnaya<sup>1</sup>, Maria A. Sirotina<sup>1</sup>, Boris K. Kurbatov<sup>1</sup>,  
Alexander S. Gorbunov<sup>1</sup>, Mikhail Kilin<sup>1</sup>, Artur Kan<sup>2</sup>, Andrey V. Krylatov<sup>1</sup>,  
Yuri K. Podoksenov<sup>1</sup>, Ivan V. Stepanov<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC),  
111a, Kievskaya str., Tomsk, 634012, Russian Federation

<sup>2</sup> Siberian State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (SSMU),  
2, Moskovsky trakt, Tomsk, 634050, Russian Federation

## Abstract

**Background.** The high mortality rate among patients with acute myocardial infarction (AMI) is an important problem of modern cardiology. In recent years, there has not been a significant decrease in mortality in AMI. Drugs used to treat AMI are not effective enough, so there is a need to develop fundamentally new drugs that can significantly increase the heart's tolerance to ischemia/reperfusion (I/R). Angiotensin 1-7 peptide, which can increase cardiac tolerance to I/R by activating Mas receptor in myocardial tissue, could become a prototype of such drugs. The following enzymes are involved in the formation of the cardioprotective effect of angiotensin 1-7: NO-synthase, soluble guanylyl cyclase, phosphoinositide 3-kinase, extracellular signal-regulated kinases-1/2, Akt kinase and, possibly, protein kinase G. Indirect data indicate that the hypothetical end effector in the cardioprotective impact of angiotensin 1-7 could be mitochondrial or sarcolemmal ATP-sensitive K<sup>+</sup> channel.

**Aim:** To review 1-7 role in increasing the heart resistance to ischemia and reperfusion. The literature search was carried out in the PubMed database with queries “angiotensin 1-7 receptors”, “stress”, “angiotensin 1-7”, “mas receptor”, “cardioprotective effects of angiotensin 1-7”.

<b>Keywords:</b>	heart; ischemia; reperfusion; acute myocardial infarction; angiotensin 1-7; kinases; NO-synthase.
<b>Funding:</b>	the article was prepared with the financial support of the Russian Science Foundation, grant 23-65-10017. The chapter on the end effector was prepared as part of the state assignment 122020300042-4.
<b>For citation:</b>	Mukhomedzyanov A.V., Popov S.V., Maslov L.N., Naryzhnaya N.V., Sirotina M.A., Kurbatov B.K., Gorbunov A.S., Kilin M., Kan A., Krylatov A.V., Podoksenov Yu.K., Stepanov I.V. Angiotensin 1-7 – a peptide that increases the resistance of the heart to ischemia and reperfusion. <i>Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2024;39(3):26–33. <a href="https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-3-26-33">https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-3-26-33</a>

## Введение

В 1987 г. советский физиолог Ф.З. Меерсон постулировал существование в организме стресс-реализующих и стресс-лимитирующих систем [1]. К стресс-реализующим факторам можно отнести катехоламины, глюкокортикоиды, минералокортикоиды и ангиотензин II. К стресс-лимитирующим факторам относятся опиоидные пептиды и ангиотензин 1-7. Установлено, что ангиотензин II играет негативную роль в регуляции толерантности сердца к ишемии/реперфузии (И/Р) и способствует неблагоприятному ремоделированию сердца [2, 3]. Продукт энзиматической деградации ангиотензина II – ангиотензин 1-7, напротив, повышает толерантность сердца к действию И/Р и препятствует ремоделированию сердца [4–6].

## История открытия ангиотензина 1-7 и Mas-рецептора

В 1986 г. группа М. Wigler обнаружила в злокачественных клетках эпидермоидной карциномы человека (human epidermoid carcinoma) белок, названный авторами открытия Mas-онкогеном (mas oncogene), который предположительно отвечал за малигнизацию клеток [7]. Этот белок был гидрофобным, состоял из 325 аминокислотных остатков и имел семь трансмембранных доменов, то есть был похож по структуре на G-белок сопряженный рецептор. В 1988 г. эта же группа установила, что Mas-белок экспрессируется клетками гиппокампа и коры головного мозга крысы [8].

В 1995 г. R. Metzger и соавт. [9] обнаружили, что Mas мРНК не только в головном мозге, но и в периферических

органах, включая сердце, поэтому они стали называть Mas-белок не онкогеном, а протоонкогеном, тем самым подчеркивая, что этот белок может не вызывать малигнизацию клеток. К сожалению, исследователи не представили количественных данных по уровню Mas мРНК в органах и тканях. Присутствие Mas мРНК в миокарде было подтверждено другими исследователями [10].

Таким образом, Mas-белок пополнил список орфанных (orphan – от греч. «сирота») рецепторов, к которым не найден эндогенный агонист. В 2005 г. Mas-белок перестал быть орфанным, было обнаружено, что эндогенным агонистом Mas-рецептора является ангиотензин 1-7 [11]. Показано, что через 7 дней после перманентной (без реперфузии) коронароокклюзии уровень экспрессии Mas-белка не менялся, а через 21 день после коронароокклюзии содержание Mas-белка в миокарде крыс уменьшалось на 40% [12]. Согласно данным W. Zhao и соавт. [13], перманентная коронароокклюзия приводит к увеличению экспрессии Mas-белка в инфарктном миокарде крыс. Через 3 дня после коронароокклюзии уровень Mas-белка в миокарде увеличивается в 6 раз, на 7-й и 14-й день – в 5 раз, на 28-й день он был выше, чем у контрольных животных в 3 раза.

Присутствие Mas-белка в ткани миокарда было продемонстрировано Н. Xu соавт. [14]. Авторы сообщают, что коронароокклюзия (30 мин) и реперфузия (120 мин) не влияют на экспрессию ангиотензина 1-7 и Mas-белка в миокарде крыс [10]. К сожалению, исследователи не представили количественных данных, поскольку полученные ими сведения были основаны на результатах вестерн-блоттинга, который не позволяет давать количественную оценку экспрессии белков.

Ангиотензин 1-7 является продуктом протеолитической конверсии ангиотензинов, он был впервые обнаружен в мозге крысы в 1983 г. [15]. Концентрация ангиотензина 1-7 в сыворотке крови крыс составляет 150 нг/л (167 пмоль/л) [16]. Содержание ангиотензина 1-7 в ткани миокарда крыс определяли ELISA-наборами, оно составило 0,2 нг/мг белка [14].

### Рецепторы ангиотензина 1-7

С какими G-белками сопряжен Mas-рецептор? От ответа на этот вопрос зависит понимание того, каков молекулярный механизм инфаркт-лимитирующего действие ангиотензина 1-7. Установлено, что рецепторы, обеспечивающие толерантность сердца к И/Р (опиоидные, каннабиноидные, брадикининовые, аденозиновые), сопряжены с  $G_{i/o}$ -,  $G_q$ -,  $G_{11}$ -белками [17–19]. Есть данные, что Mas-рецептор сопряжен  $G_{11}$ -белком [11]. Показано, что Mas-рецептор сопряжен с  $G_{q/11}$ -белками [20]. Установлено, что стимуляция Mas-рецептора приводит к активации эндотелиальной NO-синтазы [21].

Есть данные, что ангиотензин 1-7 может активировать ангиотензиновый  $AT_2$  рецептор, который сопряжен с  $G_{i/o}$ -белками [22]. Сообщают, что ангиотензин 1-7 может связываться с ангиотензиновым  $AT_1$  рецептором, вызывая его интернализацию (инактивацию) при участии  $\beta$ -аррестинов, то есть проявляет свойства антагониста  $AT_1$  рецепторов [23]. Способность ангиотензина 1-7 ингибировать  $AT_1$  рецептор подтверждают другие исследователи [24]. Вместе с тем показано, что ангиотензин 1-7 в большой концентрации 0,5 мкмоль/л может вызывать вазоконстрикцию за счет активации  $AT_1$  рецепторов [25].

Однако в исследованиях, выполненных *in vitro* на клетках, экспрессирующих  $AT_1$  и  $AT_2$  рецепторы, было

продемонстрировано, что сродство ангиотензина 1-7 к этим рецепторам в 1100 и 500 раз ниже, чем у ангиотензина II [26], поэтому маловероятно, что ангиотензин 1-7 является эндогенным антагонистом или агонистом рецепторов ангиотензина II. Исследователи не смогли получить убедительных данных о том, что ангиотензин 1-7 активирует Mas-рецептор [26]. Константа ингибирования ( $K_i$ )  $AT_1$  рецептора ангиотензином 1-7 равна 233 нмоль,  $K_i$  для  $AT_2$  рецептора составляет 288 нмоль [26]. Как мы уже отмечали выше, концентрация ангиотензина 1-7 в сыворотке крови крыс составляет 167 пмоль/л [16], поэтому представляется маловероятным, что эндогенный ангиотензин 1-7 может взаимодействовать с  $AT_1$  и  $AT_2$  рецепторами.

Таким образом, продемонстрировано, что Mas-рецептор сопряжен с  $G_{q/11}$ -белками. Кардиоваскулярные эффекты эндогенного ангиотензина 1-7, по всей видимости, являются результатом активации Mas-рецептора. Однако некоторые исследователи исключают взаимодействие ангиотензина 1-7 с Mas-рецептором [26]. Маловероятно, что эндогенный ангиотензин 1-7 взаимодействует с  $AT_1$  и  $AT_2$  рецепторами, поскольку имеет низкую аффинность к этим рецепторам. Инъекция экзогенного ангиотензина 1-7 может привести к стимуляции Mas- и  $AT_2$  рецептора и блокаде  $AT_1$  рецептора, поскольку вводимая доза пептида может быть достаточна для взаимодействия с тремя указанными рецепторами.

### Кардиопротекторный эффект ангиотензина 1-7 при И/Р сердца

Изолированное перфузируемое сердце крысы было подвергнуто коронароокклюзии (15 мин) и реперфузии [27]. Ангиотензин 1-7, присутствующий в перфузионном растворе в конечной концентрации 0,22 нмоль/л, предотвращал развитие желудочковой тахикардии и желудочковой фибрилляции. Антагонист Mas-рецептора A-779 (2 нмоль/л) устранял антиаритмический эффект ангиотензина 1-7 [27]. Изолированное сердце крысы подвергали И/Р [28]. Пептидный агонист Mas-рецепторов CGEN-856S (40 пмоль/л) предупреждал появление реперфузионных аритмий. Перфузия изолированного сердца раствором, содержащим ангиотензин 1-7 (0,22 нмоль/л) до и после ишемии, способствовала восстановлению сократимости сердца во время реперфузии [29]. A-779 устранял инотропный эффект ангиотензина 1-7. Изолированные сердца обычных мышей и сердца мышей с нокаутом Mas-рецептора были подвергнуты И/Р. Оказалось, что сердца мышей, лишенных Mas-рецептора, более чувствительные к И/Р, чем сердца обычных мышей [30]. Следовательно, эндогенный ангиотензин 1-7 обеспечивает толерантность сердца к И/Р. Изолированное сердце крысы подвергали И/Р [31].

Предварительная перфузия сердца раствором, содержащим ангиотензин 1-7 (1 нмоль/л), способствовала восстановлению сократимости сердца во время реперфузии [31]. Изолированные сердца спонтанно гипертензивных крыс (spontaneously hypertensive rats, SHR) с сахарным диабетом подвергали И/Р [32]. Предварительное внутрибрюшинное введение крысам ангиотензина 1-7 (576 мкг/кг = 640 нмоль/кг) способствовало восстановлению сократимости сердца при реперфузии [32].

Сообщают, что введение *per os* ангиотензина 1-7 (30 мкг/кг) в растворе гидроксипропил- $\beta$ -циклодекстрина вызывает уменьшение размера инфаркта у крыс с пер-

манентной коронароокклюзией, то есть без реперфузии [33]. Достоверность результата сомнительна, поскольку ферменты желудка и кишечника должны были разрушить ангиотензин 1-7. Кроме того, в большинстве случаев для ограничения размера инфаркта требуется реперфузия сердца [34].

Изолированные перфузируемые сердца крысы подвергали коронароокклюзии (15 мин) и реперфузии (30 мин) [35]. Предварительная перфузия (30 мин) сердца раствором, содержащим ангиотензин 1-7 (1 нмоль/л), способствовала улучшению сократимости сердца во время реперфузии. Инъекция индометацина, ингибитор циклооксигеназы (5 мг/кг, внутривенно), перед изоляцией сердца устраняла инотропный эффект ангиотензина 1-7 [35]. Исследователи заключили, что циклооксигеназа участвует в кардиопротекторном эффекте ангиотензина 1-7. Изолированные кардиомиоциты крысы подвергали гипоксии/реоксигенации, что вызывало  $\text{Ca}^{2+}$ -перегрузку кардиомиоцитов [36]. Добавление в среду инкубации клеток ангиотензина 1-7 (10 нмоль/л) предотвращало появление  $\text{Ca}^{2+}$ -перегрузки кардиомиоцитов. Кальциевая перегрузка играет важную роль в реперфузионном повреждении сердца [34], поэтому ее уменьшение можно рассматривать как фактор, способствующий повышению толерантности сердца к И/Р.

Кардиомиобласты крыс H9C2 подвергали воздействию гипоксии/реоксигенации [37]. Ангиотензин 1-7 (80 нмоль/л) увеличивал выживаемость клеток и ингибировал апоптоз. Изолированное сердце крысы подвергали коронароокклюзии (30 мин) и реперфузии (30 мин) [38]. Перфузия сердца раствором, содержащим ангиотензин 1-7 (10 нмоль/л), способствовала уменьшению размера инфаркта в 3 раза, уменьшала выброс креатинкиназы, увеличивала давление, развиваемое левым желудочком (ДРЛЖ), снижала реперфузионное увеличение конечного диастолического давления (КДД), увеличивала коронарный проток. Перфузию раствором, содержащим ангиотензин 1-7, начинали за 5 мин до восстановления коронарного протока и продолжали в течение 10 мин после возобновления реперфузии [38]. Следовательно, можно утверждать, что ангиотензин 1-7 предупреждает реперфузионное повреждение сердца.

Изолированное сердце крысы подвергали коронароокклюзии (30 мин) и реперфузии (30 мин) [39]. Во время возобновления коронарной перфузии сердце перфузировали (10 мин) раствором, содержащим ангиотензин 1-7, что приводило к уменьшению выброса из миокарда креатинкиназы и лактатдегидрогеназы, маркеров некроза клеток. Перфузию раствором, содержащим ангиотензин 1-7, начинали за 5 мин до возобновления коронарной перфузии и продолжали в течение 10 мин после возобновления коронарного протока. Блокаторы Mas-рецептора (A779 и D-Pro<sup>7</sup>-ангиотензин 1-7) устраняли кардиопротекторный эффект ангиотензина 1-7 [39]. Представленные данные указывают на то, что активация Mas-рецепторов повышает толерантность сердца к реперфузии.

У крыс воспроизводили 30-минутную коронароокклюзию и последующую реперфузию [5]. Избыточную экспрессию Mas-рецептора в ткани миокарда обеспечивали с помощью инъекции лентивируса в левый желудочек. Повышенная экспрессия Mas-рецептора вызывала улучшение сократимости левого желудочка во время реперфузии [5].

Таким образом, получены данные о том, что экзогенный ангиотензин 1-7 вызывает увеличение толерантно-

сти сердца к ишемии и реперфузии за счет активации Mas-рецептора. Способность ангиотензина 1-7 предупреждать реперфузионное повреждение кардиомиоцитов и улучшать восстановление сократимости сердца при реперфузии указывает на то, что агонисты Mas-рецептора могут найти применение в профилактике реперфузионных повреждений сердца у пациентов с острым инфарктом миокарда (ОИМ) и чрескожными коронарными вмешательствами (ЧКВ).

Вместе с тем обращает на себя внимание тот факт, что почти все исследования с использованием ангиотензина 1-7 выполнены *in vitro*. По всей видимости, это связано с тем, что ангиотензин 1-7 в крови подвергается быстрому энзиматическому гидролизу. На наш взгляд, применение в клинической практике могут найти энзимостойчивые пептидные аналоги ангиотензина 1-7 или непептидные агонисты Mas-рецептора.

### Роль киназ и NO-синтаз в кардиопротекторном эффекте ангиотензина 1-7

Известно, что в инфаркт-лимитирующем эффекте пре- и посткондиционирования важную роль играют следующие киназы: протеинкиназа C (ПКС), фосфоинозитид-3-киназа (phosphoinositide 3-kinase, PI3K), киназа-1/2, регулируемая внеклеточным сигналом (extracellular signal-regulated kinases-1/2, ERK1/2), митоген-активируемая протеинкиназа киназа-1/2 (mitogen-activated protein kinase kinase-1/2, MEK1/2), Akt-киназа, 5'-аденозинмонофосфат (АМФ)-активируемая протеинкиназа (AMP-activated protein kinase, AMPK), протеинкиназа G (ПКГ), Янус-киназа 2 (Janus kinase-2, JAK2) [17]. Есть данные о том, что активация NO-синтазы также повышает толерантность сердца к И/Р [17]. Можно было предположить, что эти же киназы и NO-синтазы участвуют в кардиопротекторном эффекте ангиотензина 1-7.

В 1996 г. было показано, что ангиотензин 1-7 (3 мкмоль/л) вызывает дилатацию изолированных коронарных артерий собаки за счет активации NO-синтазы при участии эндогенного брадикинина, поскольку антагонист брадикининовых В2-рецепторов Ноле 140 устраняет вазодилатацию [40]. Ангиотензин 1-7 (1–10 мкмоль/л) усиливал продукцию супероксидного радикала и NO изолированными эндотелиоцитами [41]. Следует отметить, что исследователи использовали высокие концентрации ангиотензина 1-7 (1–10 мкмоль/л), в которых он может взаимодействовать с  $\text{AT}_1$  и  $\text{AT}_2$  рецепторами [26], поэтому осталось неясным, является ли вазодилатация следствием активации Mas-рецептора или результатом взаимодействия ангиотензина 1-7 с  $\text{AT}_1$  и  $\text{AT}_2$  рецепторами.

Было обнаружено, что ангиотензин 1-7 (100 нмоль/л) усиливает продукцию NO изолированными эндотелиоцитами [21]. Антагонист Mas-рецептора A-779 устранял этот эффект ангиотензина 1-7. Следовательно, увеличение продукции NO связано с активацией Mas-рецептора. Сообщают, что ангиотензин 1-7 (10 нмоль/л) стимулирует продукцию NO изолированными кардиомиоцитами за счет стимуляции Mas-рецептора и активации эндотелиальной NO-синтазы [42, 43].

Следовательно, стимуляция Mas-рецептора приводит к усилению продукции NO кардиомиоцитами и эндотелиоцитами. Сообщают, что NO-синтаза принимает участие в кардиопротекторном эффекте эндогенного ангиотензина 1-7 [38]. В какой мере кардиопротекторный



эффект экзогенного ангиотензина 1-7 зависит от стимуляции NO-синтазы, неизвестно. В исследовании, выполненном на изолированных кардиомиоцитах, было определено, что ангиотензин 1-7 активирует NO-синтазу и стимулирует синтез цГМФ растворимой гуанилилциклазой [44]. цГМФ является активатором PKG, которая обеспечивает толерантность сердца к И/Р [17]. Пр продемонстрировано, что ангиотензин 1-7 (10 мкмоль/л) стимулирует синтез оксида азота в изолированных кардиомиоцитах крысы [45]. Антагонист Mas-рецептора A-779 устранял этот эффект ангиотензина 1-7. Следовательно, стимуляция Mas-рецептора приводит к активации синтеза NO кардиомиоцитами.

Сообщают, что внутривенное введение крысам ангиотензина 1-7 (8 пмоль/кг = 7,2 мкг/кг) приводит к стимуляции JAK2, Akt и PI3K в миокарде крыс [46]. Эти киназы обеспечивают толерантность сердца к И/Р [17]. Стимуляция Akt и PI3K происходит за счет активации Mas-рецептора, а активация JAK2 за счет активации AT<sub>1</sub>-рецептора. Как мы уже сообщали выше, ангиотензин 1-7 имеет низкое сродство к AT<sub>1</sub> рецептору [26], поэтому для стимуляции AT<sub>1</sub> рецептора требуется доза ангиотензина 1-7 более 233 нмоль/кг. Осталось неясным, как ангиотензин 1-7 в столь малой дозе (8 пмоль/кг) может стимулировать AT<sub>1</sub> рецептор.

Эта же группа исследователей сообщила, что ангиотензин 1-7 (0,08–800 пмоль/кг) не влияет на активность ERK1/2 в миокарде крыс, но в дозе 8 пмоль/кг вызывает фосфорилирование signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) [47], который обеспечивает толерантность сердца к И/Р [17]. Показано, что антагонист Mas-рецепторов D-Ala<sup>7</sup>-ангиотензин 1-7 (80 пмоль/кг) не влияет на ангиотензин 1-7 индуцированное фосфорилирование STAT3. Однако лозартан, антагонист AT<sub>1</sub>-рецептора, устраняет указанный эффект ангиотензина 1-7 [47]. Учитывая низкое сродство ангиотензина 1-7 к AT<sub>1</sub> рецептору, достоверность полученных данных вызывает сомнение. Показано, что внутривенное введение ангиотензина 1-7 (6 мкг/кг/ч) приводит к активации PI3K, NO-синтазы и Akt в ткани миокарда [48].

Ангиотензин 1-7 (500 нмоль/л) активирует ERK1/2 в клетках H9C2 [49]. Эта концентрация достаточна для стимуляции Mas-, AT<sub>1</sub> и AT<sub>2</sub> рецепторов [26], поэтому осталось неясным, с активацией какого рецептора связан указанный эффект ангиотензина 1-7. В исследовании, выполненном на клетках 293T, экспрессирующих Mas-рецептор, было продемонстрировано, что ангиотензин 1-7 (1 мкмоль/л) активирует ERK1/2 [50]. Исследователи утверждают, что этот эффект связан с активацией Mas-рецептора [50]. Осталось неясным, если эффект действительно связан с активацией Mas-рецептора, зачем нужно было использовать столь высокую концентрацию ангиотензина 1-7.

Ангиотензин 1-7 (100 нмоль/л) активирует NO-синтазу и PI3K в изолированных кардиомиоцитах [51]. Способность ангиотензина 1-7 (1 мкмоль/л) стимулировать PI3K была продемонстрирована на клетках H9C2 [52]. Антагонист Mas-рецептора A-779 устранял этот эффект ангиотензина 1-7. Следовательно, активация Mas-рецептора приводит к стимуляции PI3K.

Таким образом, представленные данные свидетельствуют, что активация Mas-рецептора может способствовать увеличению толерантности сердца к И/Р за счет стимуляции NO-синтазы, PI3K, Akt и, возможно, ERK1/2 и PKG. Остается неясной роль AMPK и ПКС в кардиопротекторном эффекте ангиотензина 1-7.

### Гипотетический конечный эффектор ангиотензина 1-7

Гипотетическим конечным эффектором ишемического пре- и посткондиционирования являются АТФ-чувствительные (K<sub>АТФ</sub>) K<sup>+</sup>-каналы и переходная пора митохондриальной проницаемости (mitochondrial permeability transition pore, MPT-пора) [17]. Были основания полагать, что какие-то из этих структур принимают участие в кардиопротекторном эффекте ангиотензина 1-7. Сообщают, что антиноцицептивный эффект ангиотензина 1-7 при периферическом введении связан с активацией NO-синтазы, растворимой гуанилилциклазы и K<sub>АТФ</sub>-каналов [53]. Подобные молекулярные структуры присутствуют в ткани миокарда, поэтому логично предположить, что они ответственные за кардиопротекторный эффект ангиотензина 1-7. Это предположение нуждается в экспериментальном подтверждении. Данные о способности ангиотензина 1-7 оказывать влияние на состояние MPT-поры отсутствуют.

### Заключение

Представленные данные указывают на то, что ангиотензин 1-7 может предупреждать как ишемические, так и реперфузионные повреждения сердца. Ангиотензин 1-7 не только предотвращает гибель кардиомиоцитов, но и улучшает сократимость сердца во время реперфузии, поэтому можно говорить о перспективах применения его энзимоустойчивых аналогов в клинической практике при лечении ОИМ.

Кардиопротекторный эффект ангиотензина 1-7 связан с активацией Mas-рецептора, который сопряжен с G<sub>q/11</sub>-белками. В кардиопротекторном эффекте ангиотензина 1-7 участвуют следующие ферменты: NO-синтаза, растворимая гуанилилциклаза, PI3K, Akt, возможно, PKG и ERK1/2. Роль ПКС и AMPK в этом эффекте не изучена. Молекулярная природа конечного эффектора инфаркт-лимитирующего действия ангиотензина 1-7 не выяснена. Возможно, этим конечным эффектором является сарколеммальный K<sub>АТФ</sub>-канал или митохондриальный K<sub>АТФ</sub>-канал.

### Литература / References

1. Меерсон Ф.З. Стресс-лимитирующие системы и проблема профилактики аритмии. *Кардиология*. 1987;27(7):5–12. Meerson F.Z. Stress-limiting systems and the problem of protection against arrhythmias. *Kardiologia*. 1987;27(7):5–12. (In Russ.).
2. Nakano Y., Matoba T., Tokutome M., Funamoto D., Katsuki S., Ikeda G. et al. Nanoparticle-mediated delivery of irbesartan induces cardioprotection from myocardial ischemia-reperfusion injury by antagonizing monocyte-mediated inflammation. *Sci. Rep.* 2016;6:29601. DOI: 10.1038/srep29601.
3. Jugdutt B.I., Jelani A., Palaniyappan A., Idikio H., Uweira R.E., Menon V. et al. Aging-related early changes in markers of ventricular and matrix remodeling after reperfused ST-segment elevation myocardial infarction in the canine model: effect of early therapy with an angiotensin II type 1 receptor blocker. *Circulation*. 2010;122(4):341–351. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.948190.
4. Andrä M., Russ M., Jauk S., Lamacie M., Lang I., Arnold R. et al. Antioxidant solution in combination with angiotensin-(1-7) provides myocardial protection in langendorff-perfused rat hearts. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2020;2020:2862631. DOI: 10.1155/2020/2862631.
5. Zhou G., Fan L., Li Z., Li J., Kou X., Xiao M et al. G protein-coupled

- receptor MAS1 induces an inhibitory effect on myocardial infarction-induced myocardial injury. *Int. J. Biol. Macromol.* 2022;207:72–80. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2022.02.163.
6. Sykora M., Kratky V., Kopkan L., Tribulova N., Szeiffova Bacova B. Anti-fibrotic potential of angiotensin (1-7) in hemodynamically overloaded rat heart. *Int. J. Mol. Sci.* 2023;24(4):3490. DOI: 10.3390/ijms24043490.
7. Young D., Waitches G., Birchmeier C., Fasano O., Wigler M. Isolation and characterization of a new cellular oncogene encoding a protein with multiple potential transmembrane domains. *Cell.* 1986;45(5):711–719. DOI: 10.1016/0092-8674(86)90785-3.
8. Young D., O'Neill K., Jessell T., Wigler M. Characterization of the rat mas oncogene and its high-level expression in the hippocampus and cerebral cortex of rat brain. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1988;85(14):5339–5342. DOI: 10.1073/pnas.85.14.5339.
9. Metzger R., Bader M., Ludwig T., Berberich C., Bunnemann B., Ganten D. Expression of the mouse and rat mas proto-oncogene in the brain and peripheral tissues. *FEBS Lett.* 1995;357(1):27–32. DOI: 10.1016/0014-5793(94)01292-9.
10. Soltan F., Esmaili Dahej M., Yadegari M., Moradi A., Hafizi Barjin Z., Safari F. Resveratrol confers protection against ischemia/reperfusion injury by increase of angiotensin (1-7) expression in a rat model of myocardial hypertrophy. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2021;78(1):e55–e64. DOI: 10.1097/FJC.0000000000001035.
11. Kostenis E., Milligan G., Christopoulos A., Sanchez-Ferrer C.F., Heringer-Walther S., Sexton P.M. et al. G-protein-coupled receptor Mas is a physiological antagonist of the angiotensin II type 1 receptor. *Circulation.* 2005;111(14):1806–1813. DOI: 10.1161/01.CIR.0000160867.23556.7D.
12. Dias-Peixoto M.F., Ferreira A.J., Almeida P.W., Braga V.B., Coutinho D.C., Melo D.S. et al. The cardiac expression of Mas receptor is responsive to different physiological and pathological stimuli. *Peptides.* 2012;35(2):196–201. DOI: 10.1016/j.peptides.2012.03.022.
13. Zhao W., Zhao T., Chen Y., Sun Y. Angiotensin 1-7 promotes cardiac angiogenesis following infarction. *Curr. Vasc. Pharmacol.* 2015;13(1):37–42. DOI: 10.2174/1570161113119990006.
14. Xu H., An X., Tian J., Fu M., Wang Q., Li C. et al. Angiotensin-(1-7) protects against sepsis-associated left ventricular dysfunction induced by lipopolysaccharide. *Peptides.* 2021;144:170612. DOI: 10.1016/j.peptides.2021.170612.
15. Tonnaer J.A., Engels G.M., Wiegant V.M., Burbach J.P., De Jong W., De Wied D. Proteolytic conversion of angiotensins in rat brain tissue. *Eur. J. Biochem.* 1983;131(2):415–421. DOI: 10.1111/j.1432-1033.1983.tb07279.x.
16. Yu B., Chen H., Guo X.Q., Hua H., Guan Y., Cui F. et al. CIHH protects the heart against left ventricular remodeling and myocardial fibrosis by balancing the renin-angiotensin system in SHR. *Life Sci.* 2021;278:119540. DOI: 10.1016/j.lfs.2021.119540.
17. de Miranda D.C., de Oliveira Faria G., Hermidorff M.M., Dos Santos Silva F.C., de Assis L.V.M., Isoldi M.C. Pre- and post-conditioning of the heart: an overview of cardioprotective signaling pathways. *Curr. Vasc. Pharmacol.* 2021;19(5):499–524. DOI: 10.2174/157016119666201120160619.
18. Maslov L.N., Khaliulin I., Oeltgen P.R., Naryzhnaya N.V., Pei J.M., Brown S.A. et al. Prospects for creation of cardioprotective and anti-arrhythmic drugs based on opioid receptor agonists. *Med. Res. Rev.* 2016a;36(5):871–923. DOI: 10.1002/med.21395.
19. Maslov L.N., Khaliulin I., Zhang Y., Krylatov A.V., Naryzhnaya N.V., Mechoulam R. et al. Prospects for creation of cardioprotective drugs based on cannabinoid receptor agonists. *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* 2016;21(3):262–272. DOI: 10.1177/1074248415612593.
20. Canals M., Jenkins L., Kellett E., Milligan G. Up-regulation of the angiotensin II type 1 receptor by the MAS proto-oncogene is due to constitutive activation of Gq/G11 by MAS. *J. Biol. Chem.* 2006;281(24):16757–16767. DOI: 10.1074/jbc.M601121200.
21. Sampaio W.O., Souza dos Santos R.A., Faria-Silva R., da Mata Machado L.T., Schiffrin E.L., Touyz R.M. Angiotensin-(1-7) through receptor Mas mediates endothelial nitric oxide synthase activation via Akt-dependent pathways. *Hypertension.* 2007;49(1):185–192. DOI: 10.1161/01.HYP.0000251865.35728.2f.
22. Lara L.D.S., Cavalcante F., Axelband F., De Souza A.M., Lopes A.G., Caruso-Neves C. Involvement of the Gi/o/cGMP/PKG pathway in the AT2-mediated inhibition of outer cortex proximal tubule Na<sup>+</sup>-ATPase by Ang-(1-7). *Biochem. J.* 2006;395(1):183–190. DOI: 10.1042/BJ20051455.
23. Teixeira L.B., Parreiras-E-Silva L.T., Bruder-Nascimento T., Duarte D.A., Simões S.C., Costa R.M. et al. Ang-(1-7) is an endogenous  $\beta$ -arrestin-biased agonist of the AT1 receptor with protective action in cardiac hypertrophy. *Sci. Rep.* 2017;7(1):11903. DOI: 10.1038/s41598-017-12074-3.
24. Galandrin S., Denis C., Boularan C., Marie J., M'Kadmi C., Pilette C. et al. Cardioprotective angiotensin-(1-7) peptide acts as a natural-biased ligand at the angiotensin II type 1 receptor. *Hypertension.* 2016;68(6):1365–1374. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08118.
25. Oudot A., Vergely C., Ecamot-Laubriet A., Rochette L. Pharmacological concentration of angiotensin-(1-7) activates NADPH oxidase after ischemia-reperfusion in rat heart through AT1 receptor stimulation. *Regul. Pept.* 2005;127(1–3):101–110. DOI: 10.1016/j.regpep.2004.10.013.
26. Gaidarov I., Adams J., Frazer J., Anthony T., Chen X., Gatlin J. et al. Angiotensin (1-7) does not interact directly with MAS1, but can potentially antagonize signaling from the AT1 receptor. *Cell. Signal.* 2018;50:9–24. DOI: 10.1016/j.cellsig.2018.06.007.
27. Ferreira A.J., Santos R.A., Almeida A.P. Angiotensin-(1-7): cardioprotective effect in myocardial ischemia/reperfusion. *Hypertension.* 2001;38(3 Pt.2):665–668. DOI: 10.1161/01.hyp.38.3.665.
28. Saverghini S.Q., Beiman M., Lautner R.Q., de Paula-Carvalho V., Allahdadi K., Pessoa D.C. et al. Vascular relaxation, antihypertensive effect, and cardioprotection of a novel peptide agonist of the MAS receptor. *Hypertension.* 2010;56(1):112–120. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.152942.
29. Ferreira A.J., Santos R.A., Almeida A.P. Angiotensin-(1-7) improves the post-ischemic function in isolated perfused rat hearts. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 2002;35(9):1083–1090. DOI: 10.1590/s0100-879x200200900009.
30. Castro C.H., Santos R.A., Ferreira A.J., Bader M., Alenina N., Almeida A.P. Effects of genetic deletion of angiotensin-(1-7) receptor Mas on cardiac function during ischemia/reperfusion in the isolated perfused mouse heart. *Life Sci.* 2006;80(3):264–268. DOI: 10.1016/j.lfs.2006.09.007.
31. Liao X.X., Guo R.X., Ma H., Wang L.C., Chen Z.H., Yang C.T. et al. Effects of angiotensin-(1-7) on oxidative stress and functional changes of isolated rat hearts induced by ischemia-reperfusion. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao.* 2008;28(8):1345–1348. [In Chinese].
32. Al-Maghrebi M., Benter I.F., Diz D.I. Endogenous angiotensin-(1-7) reduces cardiac ischemia-induced dysfunction in diabetic hypertensive rats. *Pharmacol. Res.* 2009;59(4):263–268. DOI: 10.1016/j.phrs.2008.12.008.
33. Marques F.D., Ferreira A.J., Sinisterra R.D., Jacoby B.A., Sousa F.B., Callari M.V. et al. An oral formulation of angiotensin-(1-7) produces cardioprotective effects in infarcted and isoproterenol-treated rats. *Hypertension.* 2011;57(3):477–483. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.167346.
34. Maslov L.N., Popov S.V., Mukhomedyanov A.V., Naryzhnaya N.V., Voronkov N.S., Ryabov V.V. et al. Reperfusion cardiac injury: Receptors and the signaling mechanisms. *Curr. Cardiol. Rev.* 2022;18(5):63–79. DOI: 10.2174/1573403X18666220413121730.
35. Liao X., Wang L., Yang C., He J., Wang X., Guo R. et al. Cyclooxygenase mediates cardioprotection of angiotensin-(1-7) against ischemia/reperfusion-induced injury through the inhibition of oxidative stress. *Mol. Med. Rep.* 2011;4(6):1145–1150. DOI: 10.3892/mmr.2011.570.
36. Wang L., Luo D., Liao X., He J., Liu C., Yang C. et al. Ang-(1-7) offers cytoprotection against ischemia-reperfusion injury by restoring intracellular calcium homeostasis. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2014;63(3):259–264. DOI: 10.1097/FJC.0000000000000043.
37. Zhao P., Li F., Gao W., Wang J., Fu L., Chen Y. et al. Angiotensin1-7 protects cardiomyocytes from hypoxia/reoxygenation-induced oxidative stress by preventing ROS-associated mitochondrial dysfunction and activating the Akt signaling pathway. *Acta Histochem.* 2015;117(8):803–810. DOI: 10.1016/j.acthis.2015.07.004.
38. Abwainy A., Babiker F., Akhtar S., Benter I.F. Endogenous angiotensin-(1-7)/Mas receptor/NO pathway mediates the cardioprotective effects of pacing postconditioning. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2016;310(1):H104–H112. DOI: 10.1152/ajpheart.00121.2015.
39. Akhtar S., Babiker F., Akhtar U.A., Benter I.F. mitigating cardiotoxicity of dendrimers: angiotensin-(1-7) via its mas receptor ameliorates PAMAM-induced cardiac dysfunction in the isolated mammalian heart. *Pharmaceutics.* 2022;14(12):2673. DOI: 10.3390/pharmaceutics14122673.
40. Brosnihan K.B., Li P., Ferrario C.M. Angiotensin-(1-7) dilates canine coronary arteries through kinins and nitric oxide. *Hypertension.* 1996;27(3 Pt.2):523–528. DOI: 10.1161/01.hyp.27.3.523.
41. Heitsch H., Brovkovich S., Malinski T., Wiemer G. Angiotensin-(1-7)-stimulated nitric oxide and superoxide release from endothelial cells. *Hypertension.* 2001;37(1):72–76. DOI: 10.1161/01.hyp.37.1.72.
42. Dias-Peixoto M.F., Santos R.A., Gomes E.R., Alves M.N., Almeida P.W., Greco L. et al. Molecular mechanisms involved in the angiotensin-(1-7)/Mas signaling pathway in cardiomyocytes. *Hypertension.* 2008;52(3):542–548. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.114280.

43. de Almeida P.W., de Freitas Lima R., de Moraes Gomes E.R., Rocha-Resende C., Roman-Campos D., Gondim A.N. et al. Functional cross-talk between aldosterone and angiotensin-(1-7) in ventricular myocytes. *Hypertension*. 2013;61(2):425–430. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.199539.
44. Gomes E.R., Lara A.A., Almeida P.W., Guimarães D., Resende R.R., Campagnole-Santos M.J. et al. Angiotensin-(1-7) prevents cardiomyocyte pathological remodeling through a nitric oxide/guanosine 3',5'-cyclic monophosphate-dependent pathway. *Hypertension*. 2010;55(1):153–60. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.143255.
45. Zhu L., Liu Z., Huang L.P., Zhou H.R., Cao Y., Yang X.P. et al. Angiotensin (1-7) alleviates postresuscitation myocardial dysfunction by suppressing oxidative stress through the phosphoinositide 3-kinase, protein kinase B, and endothelial nitric oxide synthase signaling pathway. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2021;78(1):e65–e76. DOI: 10.1097/FJC.0000000000001037.
46. Giani J.F., Gironacci M.M., Muñoz M.C., Peña C., Turyn D., Dominici F.P. Angiotensin-(1-7) stimulates the phosphorylation of JAK2, IRS-1 and Akt in rat heart *in vivo*: role of the AT1 and Mas receptors. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2007;293(2):H1154–H1163. DOI: 10.1152/ajpheart.01395.2006.
47. Giani J.F., Gironacci M.M., Muñoz M.C., Turyn D., Dominici F.P. Angiotensin-(1-7) has a dual role on growth-promoting signaling pathways in rat heart *in vivo* by stimulating STAT3 and STAT5a/b phosphorylation and inhibiting angiotensin II-stimulated ERK1/2 and Rho kinase activity. *Exp. Physiol.* 2008;93(5):570–578. DOI: 10.1113/expphysiol.2007.014269.
48. Zhao J., Liu E., Li G., Qi L., Li J., Yang W. Effects of the angiotensin-(1-7)/Mas/PI3K/Akt/nitric oxide axis and the possible role of atrial natriuretic peptide in an acute atrial tachycardia canine model. *J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2015;16(4):1069–1077. DOI: 10.1177/1470320314543723.
49. Lei Y., Xu Q., Zeng B., Zhang W., Zhen Y., Zhai Y. et al. Angiotensin-(1-7) protects cardiomyocytes against high glucose-induced injuries through inhibiting reactive oxygen species-activated leptin-p38 mitogen-activated protein kinase/extracellular signal-regulated protein kinase 1/2 pathways, but not the leptin-c-Jun N-terminal kinase pathway *in vitro*. *J. Diabetes Investig.* 2017;8(4):434–445. DOI: 10.1111/jdi.12603.
50. Cerniello F.M., Carretero O.A., Longo Carbajosa N.A., Cerrato B.D., Santos R.A., Grecco H.E. et al. MAS1 receptor trafficking Involves ERK1/2 activation through a  $\beta$ -Arrestin2-dependent pathway. *Hypertension*. 2017;70(5):982–989. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09789.
51. Lu Y.Y., Wu W.S., Lin Y.K., Cheng C.C., Chen Y.C., Chen S.A. et al. Angiotensin 1-7 modulates electrophysiological characteristics and calcium homeostasis in pulmonary veins cardiomyocytes via MAS/PI3K/eNOS signalling pathway. *Eur. J. Clin. Invest.* 2018;48(1):e12854. DOI: 10.1111/eci.12854.
52. Yang Y.Y., Sun X.T., Li Z.X., Chen W.Y., Wang X., Liang M.L. et al. Protective effect of angiotensin-(1-7) against hyperglycaemia-induced injury in H9c2 cardiomyoblast cells via the PI3K/Akt signaling pathway. *Int. J. Mol. Med.* 2018;41(3):1283–1292. DOI: 10.3892/ijmm.2017.3322.
53. Costa A., Galdino G., Romero T., Silva G., Cortes S., Santos R. et al. Angiotensin-(1-7) activates the NO/cGMP and ATP-sensitive K<sup>+</sup> channels pathway to induce peripheral antinociception in rats. *Nitric. Oxide*. 2014;37:11–16. DOI: 10.1016/j.niox.2013.12.007.

## Информация о вкладе авторов

Мухомедзянов А.В., Попов С.В., Маслов Л.Н., Нарыжная Н.В. – разработка концепции дизайна публикации, обоснование рукописи и проверка критически важного интеллектуального содержания.

Сиротина М., Курбатов Б.К., Горбунов А.С., Килин М., Кан А. – поиск литературы, оформление первой версии рукописи.

Крылатов А.В., Подоксенев Ю.К., Степанов И.В. – вклад в доработку исходного варианта рукописи, окончательное утверждение рукописи для публикации.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Information on author contributions

Mukhomedyanov A.V., Popov S.V., Maslov L.N., Naryzhnaya N.V. – development of the publication design concept, justification of the manuscript and verification of critical intellectual content.

Sirotina M., Kurbatov B.K., Gorbunov A.S., Kilin M., Kan A. – literature search, registration of the first version of the manuscript.

Krylatov A.V., Podoksenov Y.K., Stepanov I.V. – contribution to the revision of the original version of the manuscript, the final approval of the manuscript for publication.

**Conflict of interest:** the authors do not declare a conflict of interest.

## Сведения об авторах

**Мухомедзянов Александр Валерьевич**, канд. мед. наук, научный сотрудник, лаборатория экспериментальной кардиологии, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, <http://orcid.org/0000-0003-1808-556X>.

E-mail: [sasha\\_m91@mail.ru](mailto:sasha_m91@mail.ru).

**Попов Сергей Валентинович**, д-р мед. наук, академик РАН, директор НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, <http://orcid.org/0000-0002-1607-1482>.

E-mail: [press@cardio-tomsk.ru](mailto:press@cardio-tomsk.ru).

**Маслов Леонид Николаевич**, д-р мед. наук, профессор, заведующий лабораторией экспериментальной кардиологии, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, <http://orcid.org/0000-0002-6020-1598>.

E-mail: [maslov@cardio-tomsk.ru](mailto:maslov@cardio-tomsk.ru).

**Нарыжная Наталья Владимировна**, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник, лаборатория экспериментальной кардиологии, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, <http://orcid.org/0000-0003-2264-1928>.

E-mail: [natalynar@yandex.ru](mailto:natalynar@yandex.ru).

**Сиротина Мария Александровна**, аспирант, младший научный сотрудник, лаборатория экспериментальной кардиологии, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, <http://orcid.org/0000-0002-4502-0836>.

E-mail: [sirotina\\_maria@mail.ru](mailto:sirotina_maria@mail.ru).

**Курбатов Борис Константинович**, младший научный сотрудник, лаборатория экспериментальной кардиологии, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, <http://orcid.org/0000-0001-9603-822X>.

E-mail: [bobersanker@gmail.com](mailto:bobersanker@gmail.com).

## Information about the authors

**Alexander V. Mukhomedyanov**, Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Laboratory of Experimental Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, <http://orcid.org/0000-0003-1808-556X>.

E-mail: [sasha\\_m91@mail.ru](mailto:sasha_m91@mail.ru).

**Sergey V. Popov**, Dr. Sci. (Med.), Academician of the Russian Academy of Sciences, Director of the Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, <http://orcid.org/0000-0002-1607-1482>.

E-mail: [press@cardio-tomsk.ru](mailto:press@cardio-tomsk.ru).

**Leonid N. Maslov**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Laboratory of Experimental Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, <http://orcid.org/0000-0002-6020-1598>.

E-mail: [maslov@cardio-tomsk.ru](mailto:maslov@cardio-tomsk.ru).

**Natalia V. Naryzhnaya**, Dr. Sci. (Med.), Leading Research Scientist, Laboratory of Experimental Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, <http://orcid.org/0000-0003-2264-1928>.

E-mail: [natalynar@yandex.ru](mailto:natalynar@yandex.ru).

**Maria A. Sirotina**, Junior Research Scientist, Laboratory of Experimental Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, <http://orcid.org/0000-0002-4502-0836>.

E-mail: [sirotina\\_maria@mail.ru](mailto:sirotina_maria@mail.ru).

**Boris K. Kurbatov**, Junior Research Scientist, Laboratory of Experimental Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, <http://orcid.org/0000-0001-9603-822X>.

E-mail: [bobersanker@gmail.com](mailto:bobersanker@gmail.com).

**Горбунов Александр Сергеевич**, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, лаборатория экспериментальной кардиологии, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, <http://orcid.org/0000-0002-5890-071X>.  
E-mail: [shura.gorbunov.1982@mail.ru](mailto:shura.gorbunov.1982@mail.ru).

**Килин Михаил**, лаборант, лаборатория экспериментальной кардиологии, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, <http://orcid.org/0000-0002-4300-5763>.  
E-mail: [Kilin112233@gmail.com](mailto:Kilin112233@gmail.com).

**Кан Артур**, студент, СибГМУ Минздрава России, Томск, <http://orcid.org/0000-0002-6418-1643>.  
E-mail: [kan989817@gmail.com](mailto:kan989817@gmail.com).

**Крылатов Андрей Владимирович**, канд. мед. наук, лаборант-исследователь, лаборатория экспериментальной кардиологии, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, <http://orcid.org/0000-0003-4341-3844>.  
E-mail: [krylatovav@mail.ru](mailto:krylatovav@mail.ru).

**Подоксенов Юрий Кириллович**, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник, отделение анестезиологии-реанимации, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, <http://orcid.org/0000-0002-8939-2340>.  
E-mail: [uk@cardio-tomsk.ru](mailto:uk@cardio-tomsk.ru).

**Степанов Иван Вадимович**, канд. мед. наук, заведующий патологоанатомическим отделением, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, <http://orcid.org/0000-0002-8543-6027>.  
E-mail: [ivst@cardio-tomsk.ru](mailto:ivst@cardio-tomsk.ru).

 **Мухомедзянов Александр Валерьевич**, e-mail: [sasha\\_m91@mail.ru](mailto:sasha_m91@mail.ru).

**Alexsandr S. Gorbunov**, Cand. Sci. (Med), Senior Research Scientist, Laboratory of Experimental Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, <http://orcid.org/0000-0002-5890-071X>.  
E-mail: [shura.gorbunov.1982@mail.ru](mailto:shura.gorbunov.1982@mail.ru).

**Mikhail Kilin**, Laboratory Assistant, Laboratory of Experimental Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, <http://orcid.org/0000-0002-4300-5763>.  
E-mail: [Kilin112233@gmail.com](mailto:Kilin112233@gmail.com).

**Kan Artur**, Student, SSMU, Tomsk, Russia, <http://orcid.org/0000-0002-6418-1643>.  
E-mail: [kan989817@gmail.com](mailto:kan989817@gmail.com).

**Andrey V. Krylatov**, Cand. Sci. (Med), Research Assistant, Laboratory of Experimental Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, <http://orcid.org/0000-0003-4341-3844>.  
E-mail: [krylatovav@mail.ru](mailto:krylatovav@mail.ru).

**Yury K. Podoksenov**, Dr. Sci. (Med.) Leading Research Scientist, Department of Cardiovascular Surgery, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, <http://orcid.org/0000-0002-8939-2340>.  
E-mail: [uk@cardio-tomsk.ru](mailto:uk@cardio-tomsk.ru).

**Stepanov I. Vadimovich**, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Morbid Anatomy, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, <http://orcid.org/0000-0002-8543-6027>.  
E-mail: [ivst@cardio-tomsk.ru](mailto:ivst@cardio-tomsk.ru).

 **Alexander V. Mukhomedzyanov**, e-mail: [sasha\\_m91@mail.ru](mailto:sasha_m91@mail.ru).

Поступила 25.05.2023;  
рецензия получена 17.08.2023;  
принята к публикации 31.08.2023.

Received 25.05.2023;  
review received 17.08.2023;  
accepted for publication 31.08.2023.