

<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. Мухомедзянов¹, С.В. Попов¹, Л.Н. Маслов¹,
Н.В. Нарыжная¹, М.А. Сиротина¹, Б.К. Курбатов¹,
А.С. Горбунов¹, М. Килин¹, А. Кан², А.В. Крылатов¹,
Ю.К. Подоксенов¹, И.В. Степанов¹

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

² 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⁺-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”.

Ключевые слова:	сердце; ишемия; реперфузия; острый инфаркт миокарда; ангиотензин 1-7; киназы; NO-синтаза.
Финансирование:	статья подготовлена при финансовой поддержке РФФ, грант 23-65-10017. Глава, посвященная конечному эффектору, подготовлена в рамках государственного задания 122020300042-4.
Для цитирования:	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. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-3-26-33 .

Мухомедзянов Александр Валерьевич, e-mail: sasha_m91@mail.ru.

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

Alexandr V. Mukhomedzyanov¹, Sergey V. Popov¹, Leonid N. Maslov¹,
Natalia V. Naryzhnaya¹, Maria A. Sirotina¹, Boris K. Kurbatov¹,
Alexander S. Gorbunov¹, Mikhail Kilin¹, Artur Kan², Andrey V. Krylatov¹,
Yuri K. Podoksenov¹, Ivan V. Stepanov¹

¹ 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

² 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⁺ 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”.

Keywords:	heart; ischemia; reperfusion; acute myocardial infarction; angiotensin 1-7; kinases; NO-synthase.
Funding:	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.
For citation:	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. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-3-26-33

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-окогеном (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. Ху 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 β -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 подвергалось 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 внутривенное 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- β -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) сердце 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 Ca^{2+} -перегрузку кардиомиоцитов [36]. Добавление в среду инкубации клеток ангиотензина 1-7 (10 нмоль/л) предотвращало появление 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 Н9С2 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-Pro⁷- 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), Акт-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 Ноэ 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 AT_1 и AT_2 рецепторами [26], поэтому осталось неясным, является ли вазодилатация следствием активации Mas-рецептора или результатом взаимодействия ангиотензина 1-7 с AT_1 и AT_2 рецепторами.

Было обнаружено, что ангиотензин 1-7 (100 нмоль/л) усиливает продукцию NO изолированными эндотелиоцитами [21]. Антагонист Mas-рецептора А-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 AT₁-рецептора. Как мы уже сообщали выше, ангиотензин 1-7 имеет низкое сродство к AT₁ рецептору [26], поэтому для стимуляции AT₁ 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 AT₁ 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-Ala⁷-ангиотензин 1-7 (80 пмоль/кг) не влияет на ангиотензин 1-7 индуцированное фосфорилирование STAT3. Однако лозартан, антагонист AT₁-рецептора, устраняет указанный эффект ангиотензина 1-7 [47]. Учитывая низкое сродство ангиотензина 1-7 к AT₁ рецептору, достоверность полученных данных вызывает сомнения. 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-, AT₁ и AT₂ 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.

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. *Kardiologija*. 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.

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 PKC в кардиопротекторном эффекте ангиотензина 1-7.

Гипотетический конечный эффектор ангиотензина 1-7

Гипотетическим конечным эффектором ишемического пре- и посткондиционирования являются АТФ-чувствительные (K_{АТФ}) K⁺-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_{АТФ}-каналов [53]. Подобные молекулярные структуры присутствуют в ткани миокарда, поэтому логично предположить, что они ответственны 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 энзимостойчивых аналогов в клинической практике при лечении ОИМ.

Кардиопротекторный эффект ангиотензина 1-7 связан с активацией Mas-рецептора, который сопряжен с G_{q/11}-белками. В кардиопротекторном эффекте ангиотензина 1-7 участвуют следующие ферменты: NO-синтаза, растворимая гуанилилциклаза, PI3K, Akt, возможно, PKG и ERK1/2. Роль PKC 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_{АТФ}-канал или митохондриальный K_{АТФ}-канал.

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., Ganzen 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: 10.2174/1570161119666201120160619.
 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., Touzy 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⁺-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 β -arrestin1-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., Boullaran 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 potently 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/s0100-879x2002009000009.
 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., Calari 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., Mukhomedzyanov 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. Angiotensin-1-7 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 β -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⁺ 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., Подкоксенов Ю.К., Степанов И.В. – вклад в доработку исходного варианта рукописи, окончательное утверждение рукописи для публикации.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

Килин Михаил, лаборант, лаборатория экспериментальной кардиологии, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, <http://orcid.org/0000-0002-4300-5763>.

E-mail: Kilin112233@gmail.com.

Кан Артур, студент, СибГМУ Минздрава России, Томск, <http://orcid.org/0000-0002-6418-1643>.

E-mail: 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.

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.

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.

 **Мухомедзянов Александр Валерьевич**, e-mail: sasha_m91@mail.ru.

Alexandr 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.

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.

Kan Artur, Student, SSMU, Tomsk, Russia, <http://orcid.org/0000-0002-6418-1643>.

E-mail: 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.

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.

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.

 **Alexander V. Mukhomedzyanov**, e-mail: 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.