

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-1-11-18>
УДК 616.12:615.038:577.112

Пептиды – кардиопротекторные препараты будущего. Адреномедуллин

С.В. Попов¹, Л.Н. Маслов¹, А.В. Мухомедзянов¹,
А.С. Слидневская¹, А. Кан¹, Н.В. Нарыжная¹,
Ю.Г. Бирулина², Т.В. Ласукова², Ю.К. Подоксенов¹

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

Повсеместное внедрение чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) в качестве метода терапии острого инфаркта миокарда (ОИМ) позволило радикально снизить летальность при этом заболевании. Однако смертность все же остается высокой: по некоторым оценкам, при инфаркте миокарда (ИМ) с подъемом сегмента ST (STEMI) она может достигать 7–9%. Сегодня при применении ЧКВ на первый план выступает реперфузионное повреждение сердца. К сожалению, лекарственные препараты, применяемые в клинической практике для лечения ОИМ, малоэффективны в отношении реперфузионного повреждения сердца. Существует настоятельная необходимость в разработке лекарственных препаратов с молекулярным механизмом действия, отличным от механизма действия тех препаратов, которые уже применяются для лечения ОИМ. Прототипом для создания подобных препаратов мог бы стать полипептид адреномедуллин.

Цель обзора: анализ публикаций, посвященных кардиопротекторному эффекту адреномедуллина при ишемии и реперфузии (И/Р) сердца. Показано, что адреномедуллин уменьшает размер ИМ, ингибирует апоптоз кардиомиоцитов, препятствует возникновению постинфарктного ремоделирования сердца. Адреномедуллин способен избирательно усиливать толерантность сердца к реперфузионному повреждению. Продемонстрировано, что кардиопротекторный эффект адреномедуллина связан с активацией киназы Akt, NO-синтазы, протеинкиназы A, увеличением уровня цГМФ в ткани миокарда и усилением синтеза NO в сердце.

Ключевые слова:	кардиопротекторные препараты; пептиды; ишемия / реперфузия; постинфарктное ремоделирование сердца; адреномедуллин.
Финансирование:	работа выполнена при финансовой поддержке гранта Российского научного фонда №23-65-10017. Раздел, посвященный постинфарктному ремоделированию сердца, подготовлен в рамках государственного задания 122020300042-4.
Для цитирования:	Попов С.В., Маслов Л.Н., Мухомедзянов А.В., Слидневская А.С., Кан А., Нарыжная Н.В., Бирулина Ю.Г., Ласукова Т.В., Подоксенов Ю.К. Пептиды – кардиопротекторные препараты будущего. Адреномедуллин. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2025;40(1):11–18. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-1-11-18 .

Peptides are cardioprotective drugs of the future. Adrenomedullin

**Sergey V. Popov¹, Leonid N. Maslov¹, Alexander V. Mukhomedzyanov¹,
Alisa S. Slidnevskaya¹, Artur Kan¹, Natalia V. Naryzhnaya¹, Yulia G. Birulina²,
Tatyana V. Lasukova², Yuri K. Podoxenov¹**

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 (Siberian State Medical University),
2, Moskovsky tract, Tomsk, 634050, Russian Federation

Abstract

The widespread use of percutaneous coronary intervention (PCI) as a method of treatment for acute myocardial infarction (AMI) has radically reduced mortality in this disease. However, the mortality rate still remains high and, according to some reports, for myocardial infarction with ST segment elevation can reach 7–9%. Today, when using PCI, cardiac reperfusion injury comes to the fore. Unfortunately, drugs used in clinical practice for treatment of AMI are low effective against reperfusion injury of the heart. There is an urgent need to develop drugs with a molecular mechanism of action that is different from those of drugs already used to treat AMI. The prototype for creating such drugs could be polypeptide adrenomedullin. The purpose of this review is to analyze articles devoted to the cardioprotective effect of adrenomedullin in cardiac ischemia and reperfusion. Adrenomedullin has been shown to reduce myocardial infarct size, inhibit cardiomyocyte apoptosis, and prevent the occurrence of post-infarction cardiac remodeling. Adrenomedullin is able to selectively enhance cardiac tolerance to reperfusion injury. It has been shown that the cardioprotective effect of adrenomedullin is associated with activation of Akt kinase, NO-synthase, protein kinase A, an increase in the cGMP level in myocardial tissue and increased NO synthesis in the heart.

Keywords:	cardioprotective drugs; peptides; ischemia/reperfusion; post-infarction cardiac remodeling; adrenomedullin.
Funding:	the study was supported by the Russian Science Foundation grant No. 23-65-10017. The section on post-infarction cardiac remodeling was prepared in the framework of the state assignment 122020300042-4.
For citation:	Popov S.V., Maslov L.N., Mukhomedzyanov A.V., Slidnevskaya A.S., Kan A., Naryzhnaya N.V., Birulina Yu.G., Lasukova T.V., Podoxenov Yu.K. Peptides are cardioprotective drugs of the future. Adrenomedullin. <i>Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2025;40(1):11–18. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-1-11-18 .

Введение

Повсеместное внедрение чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) привело к радикальному снижению внутригоспитальной смертности от острого инфаркта миокарда (ОИМ) в России и в развитых странах. Однако этот показатель все же остается высоким [1–5] и, согласно некоторым оценкам, может достигать 9,4% [6]. Особенно высока смертность среди пациентов, у которых не удается возобновить коронарную перфузию в полном объеме, то есть у больных с микроваскулярной обструкцией коронарных артерий [7] и у пациентов с кардиогенным шоком [8]. По всей видимости, эффективность ЧКВ при лечении ОИМ достигла своего максимума, и ожидать дальнейшего снижения смертности от ОИМ не стоит. Есть основания полагать, что добиться снижения смертности от ОИМ можно будет с помощью лекарственных препаратов, молекулярный механизм действия которых отличается от тех препаратов, которые уже много лет применяются в клинической практике для лечения ОИМ. Общеизвестно, что в основе патогенеза ОИМ лежат ишемические и реперфузионные повреждения сердца, последние возни-

кают при реканализации инфаркт-связанной коронарной артерии [9].

Предотвратить появление ишемических повреждений сердца, возникающих на догоспитальном этапе миокарда, мы не можем. В лучшем случае, с помощью блокаторов β -адренорецепторов или антагонистов Ca^{2+} -каналов L-типа можно замедлить гибель кардиомиоцитов в зоне ишемии [10]. Однако невозможно предупредить появление реперфузионного повреждения сердца, которое возникает после тромболиза или ЧКВ. На наш взгляд, прототипом для создания подобных лекарственных препаратов мог бы стать полипептид адреномедуллин и его стабильные энзимостойчивые аналоги.

Цель обзора: анализ публикаций, посвященных кардиопротекторному эффекту адреномедуллина при ишемии и реперфузии (И/Р) сердца.

Адреномедуллин и его рецепторы

Полипептид адреномедуллин человека состоит из 52 аминокислотных остатков. Он был впервые обнаружен

в 1993 г. в ткани феохромоцитомы, мозговом веществе надпочечников (150 пмоль/г), плазме крови (19 фмоль/мл), легком (1,2 пмоль/г), почках (0,15 пмоль/г), желудочках сердца ($< 0,1$ пмоль/г), кишечнике ($< 0,1$ пмоль/г), коре головного мозга ($< 0,1$ пмоль/г) [11]. Полагают, что с большой долей вероятности источником циркулирующего в крови аденомедуллина могло быть мозговое вещество надпочечников, легкие и, возможно, почки [11]. Аденомедуллин оказывал транзиторный гипотензивный эффект (3 нмоль/кг = 17,2 мкг/кг внутривенно) продолжительностью 10 мин и активировал ацелилилциклазу ($ED_{50} = 100$ нмоль/л) тромбоцитов [11]. Показано, что аденомедуллин синтезируется и секретируется эндотелиальными клетками кровеносных сосудов [12]. Высокомолекулярным предшественником аденомедуллина является белок проаденомедуллин, состоящий из 164 аминокислотных остатков. Он в свою очередь образуется в ходе посттрансляционного процессинга из препроаденомедуллина, состоящего из 185 аминокислотных остатков [13].

Аденомедуллин, как и большинство эндогенных пептидов, не устойчив к энзиматическому гидролизу. После внутривенного введения крысам аденомедуллина в дозе 1–3 нмоль/кг его гипотензивный эффект сохраняется в течение 10 мин [11, 14]. У человека период полуэлиминации (half-life) циркулирующего в крови аденомедуллина составляет 22 мин [15]. Вместе с тем устойчивость к энзиматическому гидролизу у аденомедуллина выше, чем у большинства эндогенных пептидов. Так, например, период полуэлиминации глюкагоноподобного пептида-1 составляет менее 2 мин [16]. Период полуэлиминации апеллина-13 в крови крыс равен 2,3 мин [17].

Аденомедуллин активирует AM_1 рецептор (он же RAMP2) и AM_2 рецептор (он же RAMP3), где RAMP receptor activity-modifying protein, AM – adrenomedullin [18]. С этими рецепторами могут взаимодействовать еще два полипептида: амилин и интермедин [18]. AM_1 и AM_2 -рецепторы являются G-белок-сопряженными рецепторами [18], которые сопряжены с G_s - и G_i -белками [19–22]. В каком случае сигнал передается через G_s -белки, а в каком через G_i -белки, пока не ясно. Видимо, внутриклеточный сигналинг зависит от типа клетки. Аденомедуллин может увеличивать в клетке синтез цАМФ [11, 21] и цГМФ [22]. Аденомедуллин и рецепторы аденомедуллина (AM_1 и AM_2) обнаружены в кардиомиоцитах человека [23] и эндотелиоцитах кровеносных сосудов [23, 24].

Аденомедуллин и толерантность сердца к ишемии / реперфузии

Показано, что возникновение кардиогенного шока у пациентов с ОИМ ассоциирует с увеличением уровня межрегионального фрагмента проаденомедуллина (mid-regional pro-adrenomedullin) в плазме крови [25]. Увеличение уровня аденомедуллина в плазме крови пациентов с ОИМ является предиктором летального исхода [26]. Повышение уровня проаденомедуллина в плазме крови пациентов с инфарктом миокарда (ИМ) с подъемом сегмента ST (STEMI) является предиктором неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение 90 дней после выписки из стационара [27]. Продемонстрировано, что уровень аденомедуллина в плазме крови из коронарного синуса возрастал в ответ на ишемию миокарда у пациентов с коронарным шунтированием [28]. Перманентная коронароокклюзия приводила к увеличению

уровня мРНК аденомедуллина в ишемизированном миокарде крысы. Эффект достигал максимума через 7 дней после наложения лигатуры на коронарную артерию [29]. Уровень мРНК RAMP2 также достигал максимума в зоне ишемии через 7 дней после коронароокклюзии [29]. Через 6 ч после коронароокклюзии уровень аденомедуллина в ишемизированном миокарде увеличивался в 1,5 раза, а в миокарде левого желудочка с нормальной перфузией – в 1,7 раза [30]. Кратковременная (20 мин) ишемия сердца приводила к уменьшению содержания аденомедуллина в артериолах, по-видимому, за счет выброса полипептида в коронарный кровоток [31]. Гипоксия изолированных кардиомиоцитов и кардиофибробластов мышцы сопровождалась усилением в этих клетках экспрессии проаденомедуллина [32]. Через сутки после коронароокклюзии в миокарде мышечной отмечалось увеличение количества мРНК, кодирующей проаденомедуллин [32].

Возникает вопрос, является ли это увеличение продукции аденомедуллина патогенетическим фактором, усугубляющим И/Р повреждение сердца, или же это защитная реакция, и аденомедуллин увеличивает толерантность сердца к действию И/Р?

Крысам внутривенно вводили аденовирусный вектор, содержащий ген, кодирующий аденомедуллин [33]. Через 7 дней у крыс воспроизводили коронароокклюзию (30 мин) и реперфузию (120 мин). Аденовирусный вектор, кодирующий аденомедуллин (АВКА), вызывал уменьшение соотношения зона инфаркта / область риска (ЗИ/ОР) на 48% и уменьшал количество кардиомиоцитов в состоянии апоптоза. Аденовирусу, не кодирующему аденомедуллин, не влиял на ЗИ/ОР и апоптоз кардиомиоцитов. АВКА увеличивал в миокарде уровень цГМФ [33]. Этот внутриклеточный мессенджер, как известно, участвует в кардиопротекторном эффекте ишемического пре- и посткондиционирования [34], поэтому его увеличение в ткани миокарда могло способствовать повышению устойчивости сердца к действию И/Р. Аденовирус, кодирующий аденомедуллин, снижал продукцию в миокарде супероксидного анион радикала (O_2^{\bullet}). Кроме того, АВКА снижал активность НАДФ-оксидазы, фермента, генерирующего O_2^{\bullet} [33]. АВКА индуцировал фосфорилирование (активацию) киназы Akt, которая обеспечивает повышение устойчивости сердца к И/Р [34]. АВКА уменьшал экспрессию проапоптотического белка Bax, увеличивал экспрессию антиапоптотического белка Bcl-2 [33]. Все эти изменения внутриклеточного сигналинга способствовали повышению устойчивости кардиомиоцитов к действию И/Р.

Год спустя эти данные подтвердили Н. Yin и соавт. [35]. Кроме того, эта группа исследователей продемонстрировала, что АВКА стимулирует фосфорилирование (инактивацию) киназы гликогенсинтазы-3 β (glycogen synthase kinase-3 β – GSK-3 β) [35]. Инактивация этого фермента способствует усилению толерантности сердца к И/Р [34]. Крысам с перманентной коронароокклюзией интрамиокардиально вводили аденовирусный вектор, содержащий ген, кодирующий аденомедуллин [36]. Через 4 нед. после экспериментального ИМ оценивали показатели. Установлено, что АВКА улучшал насосную функцию сердца с ИМ, уменьшал размер инфаркта, снижал количество апоптотических клеток. Через неделю после инъекции АВКА отмечалось трехкратное увеличение экспрессии транскрипционного фактора, индуцируемого гипоксией 1 α (hypoxia inducible factor-1 α – HIF-1 α) [36]. Увеличение экспрессии HIF-1 α , как известно, способствует

ет выживаемости клеток в условиях гипоксии и усиливает толерантность сердца к И/Р [37]. АВКА стимулировал экспрессию фактора роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor – VEGF) в инфарцированном миокарде через 7 дней после ИМ. VEGF является эндогенным стимулятором ангиогенеза [38], поэтому повышение уровня VEGF должно способствовать ангиогенезу в инфарцированном миокарде. АВКА увеличивал в миокарде уровень активной (фосфорилированной) Akt. Одновременно увеличивалась экспрессия антиапоптотического белка Bcl-2, снижалась экспрессия проапоптотического белка Bax, что способствовало ингибированию апоптоза [36]. Аденовирусный вектор, не кодирующий аденомедуллин, не проявлял кардиопротекторных свойств.

Таким образом, представленные данные демонстрируют, что АВКА увеличивает толерантность сердца к И/Р и препятствует постинфарктному ремоделированию миокарда.

Крыс подвергали коронароокклюзии (30 мин) и реперфузии 24 ч [39]. Размер инфаркта определяли через 24 ч реперфузии, апоптоз – через 6 ч реперфузии. После перевязки коронарной артерии внутривенно в течение 60 мин инфузирвали аденомедуллин (50 нг/кг/мин, общая доза – 3 мкг/кг). Аденомедуллин уменьшал размер инфаркта на 33%, улучшал сократимость сердца, в зоне риска в 2 раза снижал количество кардиомиоцитов в состоянии апоптоза. Ингибитор фосфоинозитид-3-киназы (phosphoinositide 3-kinase – PI3K) вортманнин устранял кардиопротекторный эффект аденомедуллина. Аденомедуллин стимулировал фосфорилирование (активацию) киназы Akt [39]. Обе киназы участвуют в кардиопротекторном эффекте ишемического пре- и посткондиционирования [34], поэтому были основания полагать, что они вовлечены в защитный эффект аденомедуллина.

В экспериментах на изолированном перфузируемом сердце крыс воспроизводили коронароокклюзию (35 мин) и реперфузию (120 мин) [40]. Сердце перфузировали раствором, содержащим аденомедуллин (1 нмоль/л), начиная за 5 мин до ишемии, а затем еще 15 мин во время ишемии. Пептид не влиял на размер инфаркта. Если же перфузия раствором, содержащим аденомедуллин, начиналась за 5 мин до возобновления коронарной перфузии и затем продолжалась 15 мин во время возобновления перфузии, то аденомедуллин уменьшал размер инфаркта на 50%. Кроме того, аденомедуллин улучшал сократимость сердца и увеличивал коронарный проток во время реперфузии. Инфаркт-лимитирующий эффект аденомедуллина не проявлялся в условиях блокады NO-синтазы (NOS). Пептид увеличивал фосфорилирование Akt [40]. Представленные данные свидетельствуют о том, что аденомедуллин не влияет на ишемическое повреждение сердца, но избирательно уменьшает реперфузионное повреждение миокарда за счет активации NOS и Akt.

Исследование, выполненное на нокаутных гетерозиготных мышах $AM^{+/-}$, показало, что размер инфаркта у этих особей был на 58% больше, чем у обычных мышей [41]. Внутривенное введение аденомедуллина (200 нг/кг) за 10 мин до коронароокклюзии (30 мин) и реперфузии (120 мин) мышам $AM^{+/-}$ и мышам $AM^{+/+}$ способствовало уменьшению размера инфаркта в обеих группах мышей [41]. Аденомедуллин стимулировал фосфорилирование NOS и Akt в зоне риска [41]. Эти данные убедительно де-

монстрируют, что эндогенный аденомедуллин обеспечивает толерантность сердца к И/Р. Изолированное сердце мыши подвергали коронароокклюзии (30 мин) и реперфузии (120 мин) [42]. Сердце перфузировали раствором, содержащим аденомедуллин (10 нмоль/л), начиная за 10 мин до реперфузии и затем в первые 10 мин реперфузии. Полипептид вызывал увеличение уровня нитритов и нитратов в растворе, оттекающем от сердца, что говорит об усилении синтеза оксида азота в ткани миокарда. Кроме того, аденомедуллин увеличивал в миокарде уровень цГМФ. После применения аденомедуллина размер инфаркта уменьшался. Ингибитор NO-чувствительной растворимой гуанилилциклазы (soluble guanylyl cyclase – sGC) ODQ устранял инфаркт-лимитирующий эффект аденомедуллина [42]. Авторы полагают, что аденомедуллин является триггером следующей цепочки сигнальных событий, которые приводят к усилению толерантности сердца к И/Р: NOS/NO/sGC/протеинкиназа G (ПКГ) → кардиопротекция [42].

Изолированное сердце крысы подвергали глобальной ишемии (30 мин) и реперфузии (120 мин) [43]. Сердце перфузировали раствором, содержащим аденомедуллин (10 нмоль/л), в течение 10 мин перед ишемией или в течение 10 мин после возобновления коронарного протока. Если пептид применяли до ишемии, то размер инфаркта уменьшался в 2 раза, если аденомедуллин применяли во время реперфузии, то размер инфаркта уменьшался на 30% [43]. Ингибитор цАМФ-зависимой протеинкиназы A (ПКА) KT5720 и блокатор кальций- и потенциалзависимых калиевых каналов большой проводимости (big conductance Ca^{2+} -activated K^{+} channel – BK_{Ca} -каналы) паксиллин полностью устраняли инфаркт-лимитирующий эффект аденомедуллина в случае применения последнего перед ишемией. Паксиллин не влиял на кардиопротекторный эффект полипептида в случае применения последнего во время реперфузии. В этом случае эффективным оказался LY294002, ингибитор PI3K. Исследователи получили косвенные данные в пользу участия митохондриальных BK_{Ca} -каналов (мито BK_{Ca} -каналы) в кардиопротекторном эффекте аденомедуллина при ишемии [43]. Показано, что внутривенная инфузия аденомедуллина (50 нг/кг/мин) в течение 60 мин вызывает увеличение фосфорилирования PI3K и Akt в ткани миокарда [44].

Культивируемые кардиомиоциты человека и эндотелиоциты коронарных микрососудов человека подвергали воздействию аноксии (3 ч) и реоксигенации (1 ч) [23]. Блокада синтеза аденомедуллина с помощью малой интерферирующей РНК (small interfering RNA – siRNA) усиливала гибель эндотелиоцитов, но не влияла на гибель кардиомиоцитов [23]. Эти данные демонстрируют тот факт, что эндогенный аденомедуллин действует как аутокоид, который защищает эндотелиоциты от действия аноксии / реоксигенации (A/P). Изолированные кардиомиоциты мыши подвергали гипоксии [32]. Аденомедуллин (20 нмоль/л) и проаденомедуллин (20 нмоль/л) увеличивали выживаемость клеток. Ингибитор протеаз не влиял на цитопротекторный эффект проаденомедуллина. Следовательно, цитопротекторный эффект оказывает сам проаденомедуллин, а не продукт его энзиматической деградации – аденомедуллин. Антагонист RAMP аденомедуллин (22–52) полностью устранял цитопротекторный эффект обоих полипептидов [32]. Таким

образом, было показано, что аденомедуллин и проаденомедуллин повышают устойчивость кардиомиоцитов к действию гипоксии.

В двойное слепое плацебо-контролируемое исследование ACCOST-НН были включены 150 пациентов с ОИМ и кардиогенным шоком [45]. Часть пациентов ($n = 77$) получали моноклональные антитела адрецизумаб (adrecizumab), остальные – плацебо. Адрецизумаб не повлиял на частоту неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение 30 и 90 дней после выписки из стационара [45].

Представленные данные убедительно демонстрируют, что аденомедуллин и проаденомедуллин увеличивают резистентность сердца к действию И/Р и толерантность кардиомиоцитов к гипоксии за счет активации рецепторов аденомедуллина. Аденомедуллин способен избирательно предупреждать реперфузионное повреждение сердца. Следовательно, увеличение концентрации циркулирующего в крови аденомедуллина и проаденомедуллина является защитной реакцией на И/Р миокарда. Блокада синтеза аденомедуллина снижает устойчивость эндотелиоцитов кардиальных микрососудов к действию аноксии / реоксигенации. Более того, данные экспериментов с нокаутными мышами $AM_1^{-/-}$ [41] свидетельствуют, что эндогенный аденомедуллин обеспечивает толерантность сердца к И/Р, поэтому применение антител к аденомедулину может усугубить течение ОИМ. Аденомедуллин обеспечивает толерантность сердца к И/Р за счет активации сигнального пути: AM_1 и $AM_2/NOS/NO/sGC/цГМФ/ПКГ$. Есть данные, что ПКА, PI3K, Akt, $ВК_{Ca}$ -каналы также участвуют в кардиопротекторном эффекте аденомедуллина.

Аденомедуллин препятствует постинфарктному ремоделированию сердца

У крыс воспроизводили перманентную коронароокклюзию [46]. Аденомедуллин инфузирова­ли внутривенно со скоростью 1 мкг/мин в течение 4 нед. после коронароокклюзии с помощью осмотической минипомпы. Пептид препятствовал развитию постинфарктной гипертрофии сердца, уменьшал размер кардиомиоцитов, снижал содержание коллагена в миокарде [46]. У крыс моделировали коронароокклюзию (30 мин) и реперфузию (24 ч и 4 нед.) [47]. Аденомедуллин инфузирова­ли со скоростью 50 нг/мин в течение 60 мин после перевязки коронарной артерии. Пептид уменьшал размер инфаркта на 40%, уменьшал количество кардиомиоцитов в состоянии апоптоза. У крыс, получавших аденомедуллин, параметры сократимости сердца через 4 нед. после реперфузии были достоверно лучше, чем у крыс, которым инфузирова­ли физиологический раствор [47]. У крыс воспроизводили перманентную коронароокклюзию [48]. Аденомедуллин инфузирова­ли внутривенно со скоростью 1 мкг/мин в течение 7 дней после коронароокклюзии с помощью осмотической минипомпы. Исследование возобновили через 9 нед. после ИМ. Полипептид улучшал насосную функцию сердца, снижал содержание коллагена в неишемизированном миокарде, препятствовал развитию гипертрофии сердца. Кроме того, полипептид увеличивал выживаемость животных с ИМ [48].

Нерешенные вопросы и перспективы применения аденомедуллина в клинике

Неясно, с активацией какого из двух рецепторов

(AM_1 или AM_2) связан инфаркт-лимитирующий аденомедуллина. В инфаркт-лимитирующем эффекте ишемического пре- и посткондиционирования важную роль играют следующие протеинкиназы: протеинкиназа С (ПКС), внеклеточная сигнал-регулирующая киназа (extracellular signal-regulated kinase-1/2 – ERK1/2), цГМФ-зависимая протеинкиназа G (ПКГ), AMP-activated kinase (AMPK) [34]. Роль этих киназ в кардиопротекторном эффекте аденомедуллина не изучена. Гипотетическими конечными эффекторами пре- и посткондиционирования являются АТФ-чувствительные K^+ -каналы (K_{ATP} -каналы) и МРТ пора (mitochondrial permeability transition pore) [34]. Роль этих молекулярных структур в инфаркт-лимитирующем эффекте аденомедуллина не исследована. Не изучена роль этого полипептида в кардиопротекторном эффекте адаптации к гипоксии, в инфаркт-лимитирующем эффекте пре- и посткондиционирования. Между тем есть данные о том, что аденомедуллин принимает участие в ренопротекторном эффекте дистантного ишемического преко­ндиционирования [49]. Следовательно, возможность его участия в кардиопротекторном эффекте дистантного преко­ндиционирования представляется вполне вероятной.

Каковы перспективы клинического применения аденомедуллина? Аденомедуллин способен избирательно предупреждать реперфузионное повреждение сердца. Это говорит о возможности его применения у пациентов с ОИМ и ЧКВ, когда на первый план выходит реперфузионное повреждение сердца. Основным недостатком аденомедуллина является его неустойчивость к энзиматическому гидролизу, поэтому требуется внутривенная инфузия пептида. На наш взгляд, для повышения эффективности пептида требуется синтез его аналогов, устойчивых к энзиматическому гидролизу, а для профилактики постинфарктного ремоделирования сердца потребуются создание непептидных агонистов AM_1 и AM_2 рецепторов, которые пациент мог бы использовать в качестве таблетированных препаратов. Выше мы сообщали, что АВКА индуцируют усиление толерантности сердца к И/Р. Однако эти векторы обеспечивают долговременную экспрессию аденомедуллина не только в миокарде, но и в других органах и тканях. Между тем известно, что этот полипептид способствует пролиферации и ингибирует апоптоз клеток рака яичников [50]. Сообщают, что аденомедуллин усиливает толерантность клеток карциномы почек к химиотерапии [51]. Эти факты говорят о том, что АВКА могут способствовать прогрессированию раковых заболеваний, поэтому применять их для лечения ОИМ нецелесообразно, по крайней мере, у пациентов с онкологическими заболеваниями.

Заключение

Представленные данные свидетельствуют о том, что аденомедуллин может усиливать толерантность сердца к И/Р, избирательно предупреждать реперфузионное повреждение сердца и постинфарктное ремоделирование сердца. Показано, что кардиопротекторный эффект аденомедуллина зависит от активации сигнального пути: AM_1 и $AM_2/NOS/NO/sGC/цГМФ/ПКГ$. Есть данные, что ПКА, Akt, $ВК_{Ca}$ -каналы также участвуют в кардиопротекторном эффекте аденомедуллина. Обнаруженное у пациентов с ОИМ увеличение уровня циркулирующего в крови аденомедуллина и проаденомедуллина, по всей видимости, имеет протективное значение.

Литература / References

- Currey E.M., Falconer N., Isoardi K.Z., Barras M. Impact of pharmacists during in-hospital resuscitation or medical emergency response events: A systematic review. *Am. J. Emerg. Med.* 2024;75:98–110. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2023.10.020>
- Ashraf S., Farooq U., Shahbaz A., Khaliq F., Ashraf M., Akmal R. et al. Factors responsible for worse outcomes in STEMI patients with early vs delayed treatment presenting in a tertiary care center in a third world country. *Curr. Probl. Cardiol.* 2024;49(1_Pt_B):102049. <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2023.102049>
- Nanavaty D., Sinha R., Kaul D., Sanghvi A., Kumar V., Vachhani B. et al. Impact of COVID-19 on acute myocardial infarction: A national inpatient sample analysis. *Curr. Probl. Cardiol.* 2024;49(1_Pt_A):102030. <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2023.102030>
- Hti Lar Seng N.S., Zeratsion G., Pena Zapata O.Y., Tufail M.U., Jim B. Utility of cardiac troponins in patients with chronic kidney disease. *Cardiol. Rev.* 2024;32(1):62–70. <https://doi.org/10.1097/CRD.0000000000000461>
- Luo Q., Sun W., Li Z., Sun J., Xiao Y., Zhang J. et al. Biomaterials-mediated targeted therapeutics of myocardial ischemia-reperfusion injury. *Biomaterials.* 2023;303:122368. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2023.122368>
- Мотова А.В., Каретникова В.Н., Осокина А.В., Поликутина О.М., Барбараш О.Л. Инфаркт миокарда 2-го типа: особенности диагностики в реальной клинической практике. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины.* 2022;37(3):75–82. Motova A.V., Karetnikova V.N., Osokina A.V., Polikutina O.M., Barbarash O.L. Type 2 myocardial infarction: Diagnostic features in real clinical practice. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine.* 2022;37(3):75–82. (In Russ.) <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-3-75-82>
- Вышков Е.В., Алексеева Я.В., Усов В.Ю., Мочула О.В., Рябов В.В. Синдром микрососудистого повреждения миокарда у пациентов с первичным инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST: распространенность и связь с клиническими характеристиками. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины.* 2022;37(1):36–46. Vyshlov E.V., Alexeeva Y.A., Ussov W.Yu., Mochula O.V., Ryabov V.V. Phenomena of microvascular myocardial injury in patients with primary ST-segment elevation myocardial infarction: Prevalence and association with clinical characteristics. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine.* 2022;37(1):36–46. (In Russ.) <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-4-36-46>
- Li M., Hu L., Li L. Research progress of intra-aortic balloon counterpulsation in the treatment of acute myocardial infarction with cardiogenic shock: A review. *Medicine (Baltimore).* 2023;102(49):e36500. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000036500>
- 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. *Cur. Cardiol. Rev.* 2022;18(5):63–79. <https://doi.org/10.2174/1573403X18666220413121730>
- Reimer K.A., Jennings R.B. Verapamil in two reperfusion models of myocardial infarction. Temporary protection of severely ischemic myocardium without limitation of ultimate infarct size. *Lab. Invest.* 1984;51(6):655–666.
- Kitamura K., Kangawa K., Kawamoto M., Ichiki Y., Nakamura S., Matsuo H. et al. Adrenomedullin: a novel hypotensive peptide isolated from human pheochromocytoma. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1993a;192(2):553–560. <https://doi.org/10.1006/bbrc.1993.1451>
- Sugo S., Minamoto N., Kangawa K., Miyamoto K., Kitamura K., Sakata J. et al. Endothelial cells actively synthesize and secrete adrenomedullin. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1994;201(3):1160–1166. <https://doi.org/10.1006/bbrc.1994.1827>
- Kitamura K., Sakata J., Kangawa K., Kojima M., Matsuo H., Eto T. Cloning and characterization of cDNA encoding a precursor for human adrenomedullin. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1993b; 194(2):720–725. <https://doi.org/10.1006/bbrc.1993.1881>
- Ishiyama Y., Kitamura K., Ichiki Y., Sakata J., Kida O., Kangawa K. et al. Haemodynamic responses to rat adrenomedullin in anaesthetized spontaneously hypertensive rats. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 1995;22(9):614–618. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1681.1995.tb02075.x>
- Meeran K., O'Shea D., Upton P.D., Small C.J., Ghatei M.A., Byfield P.H. et al. Circulating adrenomedullin does not regulate systemic blood pressure but increases plasma prolactin after intravenous infusion in humans: a pharmacokinetic study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997;82(1):95–100. <https://doi.org/10.1210/jcem.82.1.3656>
- Sandoval D.A., D'Alessio D.A. Physiology of proglucagon peptides: role of glucagon and GLP-1 in health and disease. *Physiol. Rev.* 2015;95(2):513–548. <https://doi.org/10.1152/physrev.00013.2014>
- Reed A.B., Lanman B.A., Holder J.R., Yang B.H., Ma J., Humphreys S.C. et al. Half-life extension of peptidic APJ agonists by N-terminal lipid conjugation. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2020;30(21):127499. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2020.127499>
- Naot D., Musson D.S., Cornish J. The activity of peptides of the calcitonin family in bone. *Physiol. Rev.* 2019;99(1):781–805. <https://doi.org/10.1152/physrev.00066.2017>
- Woolley M.J., Reynolds C.A., Simms J., Walker C.S., Mobarec J.C., Garelja M.L. et al. Receptor activity-modifying protein dependent and independent activation mechanisms in the coupling of calcitonin gene-related peptide and adrenomedullin receptors to Gs. *Biochem. Pharmacol.* 2017;142:96–110. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2017.07.005>
- Sekine N., Takano K., Kimata-Hayashi N., Kadowaki T., Fujita T. Adrenomedullin inhibits insulin exocytosis via pertussis toxin-sensitive G protein-coupled mechanism. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2006;291(1):E9–E14. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00213.2005>
- Mitra S., Bourreau J.P. Gs and Gi coupling of adrenomedullin in adult rat ventricular myocytes. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2006;290(5):H1842–H1847. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00388.2005>
- Berenguer C., Boudouresque F., Dussert C., Daniel L., Muracciole X., Grino M. et al. Adrenomedullin, an autocrine/paracrine factor induced by androgen withdrawal, stimulates 'neuroendocrine phenotype' in LNCaP prostate tumor cells. *Oncogene.* 2008;27(4):506–518. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1210656>
- Bell D., Campbell M., McAleer S.F., Ferguson M., Donaghy L., Harbinson M.T. Endothelium-derived intermedin/adrenomedullin-2 protects human ventricular cardiomyocytes from ischaemia-reoxygenation injury predominantly via the AM1 receptor. *Peptides.* 2016;76:1–13. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2015.12.005>
- Xian X., Sakurai T., Kamiyoshi A., Ichikawa-Shindo Y., Tanaka M., Koyama T. et al. Vasoprotective activities of the adrenomedullin-RAMP2 system in endothelial cells. *Endocrinology.* 2017;158(5):1359–1372. <https://doi.org/10.1210/en.2016-1531>
- Josiassen J., Frydland M., Holmvang L., Lerche Helgestad O.K., Okkels Jensen L., Goetze J.P. et al. Mortality in cardiogenic shock is stronger associated to clinical factors than contemporary biomarkers reflecting neurohormonal stress and inflammatory activation. *Biomarkers.* 2020;25(6):506–512. <https://doi.org/10.1080/1354750X.2020.1795265>
- Nagaya N., Nishikimi T., Uematsu M., Yoshitomi Y., Miyao Y., Miyazaki S. et al. Plasma adrenomedullin as an indicator of prognosis after acute myocardial infarction. *Heart.* 1999;81(5):483–487. <https://doi.org/10.1136/hrt.81.5.483>
- Hartopo A.B., Puspitawati I., Anggraeni V.Y. High level of mid-regional proadrenomedullin during ST-segment elevation myocardial infarction is an independent predictor of adverse cardiac events within 90-day follow-up. *Medicina (Kaunas).* 2022;58(7):861. <https://doi.org/10.3390/medicina58070861>
- Vijay P., Szekely L., Aufiero T.X., Sharp T.G. Coronary sinus adrenomedullin rises in response to myocardial injury. *Clin. Sci. (Lond).* 1999;96(4):415–420. <https://doi.org/10.1042/cs0960415>
- Oie E., Vinge L.E., Yndestad A., Sandberg C., Grøgaard H.K., Attramadal H. Induction of a myocardial adrenomedullin signaling system during ischemic heart failure in rats. *Circulation.* 2000;101(4):415–422. <https://doi.org/10.1161/01.cir.101.4.415>
- Nagaya N., Nishikimi T., Yoshihara F., Horio T., Morimoto A., Kangawa K. Cardiac adrenomedullin gene expression and peptide accumulation after acute myocardial infarction in rats. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2000;278(4):R1019–R1026. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.2000.278.4.R1019>
- Belloni A.S., Guidolin D., Ceretta S., Bova S., Nussdorfer G.G. Acute effect of ischemia on adrenomedullin immunoreactivity in the rat heart: an immunocytochemical study. *Int. J. Mol. Med.* 2004;14(1):71–73. <https://doi.org/10.3892/ijmm.14.1.71>
- Hinrichs S., Scherschel K., Krüger S., Neumann J.T., Schwarz M., Yan I. et al. Precursor proadrenomedullin influences cardiomyocyte survival and local inflammation related to myocardial infarction. *Proc. Natl. Acad. Sci USA.* 2018;115(37):E8727–E8736. <https://doi.org/10.1073/pnas.1721635115>
- Kato K., Yin H., Agata J., Yoshida H., Chao L., Chao J. Adrenomedullin gene delivery attenuates myocardial infarction and apoptosis after ischemia and reperfusion. *Am J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 2003;285(4):H1506–H1514. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00270.2003>
- 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. <https://doi.org/10.2174/1570161119666201120160619>
35. Yin H., Chao L., Chao J. Adrenomedullin protects against myocardial apoptosis after ischemia/reperfusion through activation of Akt-GSK signaling. *Hypertension.* 2004;43(1):109–116. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000103696.60047.55>
 36. An R., Xi C., Xu J., Liu Y., Zhang S., Wang Y. et al. Intramyocardial injection of recombinant adeno-associated viral vector coexpressing PR39/adrenomedullin enhances angiogenesis and reduces apoptosis in a rat myocardial infarction model. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2017;2017:1271670. <https://doi.org/10.1155/2017/1271670>
 37. Naryzhnaya N.V., Maslov L.N., Derkachev I.A., Ma H., Zhang Y., Prasad N.R. et al. The effect of an adaptation to hypoxia on cardiac tolerance to ischemia/reperfusion. *J. Biomed. Res.* 2022;37(4):230–254. <https://doi.org/10.7555/JBR.36.20220125>
 38. Moradi M., Mousavi A., Emamgholipour Z., Giovannini J., Moghimi S., Peytam F. et al. Quinazoline-based VEGFR-2 inhibitors as potential anti-angiogenic agents: A contemporary perspective of SAR and molecular docking studies. *Eur. J. Med. Chem.* 2023;259:115626. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2023.115626>
 39. Okumura H., Nagaya N., Itoh T., Okano I., Hino J., Mori K. et al. Adrenomedullin infusion attenuates myocardial ischemia/reperfusion injury through the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt-dependent pathway. *Circulation.* 2004;109(2):242–248. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000109214.30211.7C>
 40. Hamid S.A., Baxter G.F. Adrenomedullin limits reperfusion injury in experimental myocardial infarction. *Basic Res. Cardiol.* 2005;100(5):387–396. <https://doi.org/10.1007/s00395-005-0538-3>
 41. Hamid S.A., Baxter G.F. A critical cytoprotective role of endogenous adrenomedullin in acute myocardial infarction. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2006;41(2):360–363. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2006.05.017>
 42. Hamid S.A., Totzeck M., Drexhage C., Thompson I., Fowkes R.C., Rassaf T. et al. Nitric oxide/cGMP signalling mediates the cardioprotective action of adrenomedullin in reperfused myocardium. *Basic Res. Cardiol.* 2010;105(2):257–266. <https://doi.org/10.1007/s00395-009-0058-7>
 43. Nishida H., Sato T., Miyazaki M., Nakaya H. Infarct size limitation by adrenomedullin: protein kinase A but not PI3-kinase is linked to mitochondrial KCa channels. *Cardiovasc. Res.* 2008;77(2):398–405. <https://doi.org/10.1016/j.cardiores.2007.07.015>
 44. Torigoe Y., Takahashi N., Hara M., Yoshimatsu H., Saikawa T. Adrenomedullin improves cardiac expression of heat-shock protein 72 and tolerance against ischemia/reperfusion injury in insulin-resistant rats. *Endocrinology.* 2009;150(3):1450–1455. <https://doi.org/10.1210/en.2008-1052>
 45. Karakas M., Akin I., Burdelski C., Clemmensen P., Grahn H., Jarczak D. et al. Single-dose of adre-cizumab versus placebo in acute cardiogenic shock (ACCOST-HH): an investigator-initiated, randomised, double-blinded, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet Respir. Med.* 2022;10(3):247–254. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00439-2](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00439-2)
 46. Nakamura R., Kato J., Kitamura K., Onitsuka H., Imamura T., Marutsuka K. et al. Beneficial effects of adrenomedullin on left ventricular remodeling after myocardial infarction in rats. *Cardiovasc. Res.* 2002;56(3):373–380. [https://doi.org/10.1016/S0008-6363\(02\)00594-1](https://doi.org/10.1016/S0008-6363(02)00594-1)
 47. Okumura H., Nagaya N., Kangawa K. Adrenomedullin infusion during ischemia/reperfusion attenuates left ventricular remodeling and myocardial fibrosis in rats. *Hypertens. Res.* 2003;26_Suppl:S99–S104. <https://doi.org/10.1291/hypres.26.s99>
 48. Nakamura R., Kato J., Kitamura K., Onitsuka H., Imamura T., Cao Y. et al. Adrenomedullin administration immediately after myocardial infarction ameliorates progression of heart failure in rats. *Circulation.* 2004;110(4):426–431. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000136085.34185.83>
 49. Dong W., Yu P., Zhang T., Zhu C., Qi J., Liang J. Adrenomedullin serves a role in the humoral pathway of delayed remote ischemic preconditioning via a hypoxia-inducible factor-1 α -associated mechanism. *Mol. Med. Rep.* 2018;17(3):4547–4553. <https://doi.org/10.3892/mmr.2018.8450>
 50. Dou L., Lu E., Tian D., Li F., Deng L., Zhang Y. Adrenomedullin induces cisplatin chemoresistance in ovarian cancer through reprogramming of glucose metabolism. *J. Transl. Int. Med.* 2023;11(2):169–177. <https://doi.org/10.2478/jtim-2023-0091>
 51. Wang X., Jia J.H., Zhang M., Meng Q.S., Yan B.W., Ma Z.Y. et al. Adrenomedullin/FOXO3 enhances sunitinib resistance in clear cell renal cell carcinoma by inhibiting FDX1 expression and cuproptosis. *FASEB J.* 2023;37(10):e23143. <https://doi.org/10.1096/fj.202300474R>

Информация о вкладе авторов

Попов С.В., Маслов Л.Н., Нарыжная Н.В. – разработка концепции и дизайна публикации, сбор, анализ, систематизация данных, обоснование рукописи и проверка критически важного интеллектуального содержания.

Ласукова Т.В., Бирулина Ю.Г. – анализ и интерпретация данных.

Маслов Л.Н. – поиск литературы, анализ и интерпретация данных, окончательное утверждение рукописи для публикации.

Мухомедзянов А.В., Подоксенов Ю.К. Кан А., Слидневская А.С. – проверка критически важного интеллектуального содержания, оформление и отправка рукописи.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сведения об авторах

Попов Сергей Валентинович, д-р мед. наук, профессор, 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.

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.

Information on author contributions

Popov S.V., Maslov L.N., Naryzhnaya N.V. – manuscript concept and design, data collection, analysis, systematization, substantiation of the manuscript and verification of critical intellectual content.

Lasukova T.V., Birulina Yu.G. – data analysis and interpretation.

Maslov L.N. – literature search, data analysis and interpretation, final approval of the manuscript for publication.

Mukhomedyanov A.V., Podoksenov Yu.K. Kan A., Slidnevskaya A.S. – review of critical intellectual content, manuscript drafting, preparation and submission.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Information about the authors

Sergey V. Popov, Dr. Sci. (Med.), Academician of the Russian Academy of Sciences, Director, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, <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, <http://orcid.org/0000-0002-6020-1598>.

E-mail: maslov@cardio-tomsk.ru.

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

E-mail: sasha_m91@mail.ru.

Слидневская Алиса Сергеевна, старший лаборант, лаборатория экспериментальной кардиологии, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, <http://orcid.org/0009-0004-2215-5414>.

E-mail: alisaslidnevskaa@gmail.com.

Кан Артур, старший лаборант, лаборатория экспериментальной кардиологии, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, <http://orcid.org/0000-0002-6418-1643>.

E-mail: kan989817@gmail.com.

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.

Бирулина Юлия Георгиевна, канд. биол. наук, доцент кафедры биофизики и функциональной диагностики, СибГМУ Минздрава России, Томск, <http://orcid.org/0000-0003-1237-9786>.

E-mail: birulina20@yandex.ru.

Ласукова Татьяна Викторовна, д-р биол. наук, профессор, кафедра нормальной физиологии, СибГМУ Минздрава России, Томск, <http://orcid.org/0000-0003-3274-6010>.

E-mail: tlasukova@mail.ru.

Подоксенев Юрий Кириллович, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник, отделение сердечно-сосудистой хирургии, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, <http://orcid.org/0000-0002-8939-2340>.

E-mail: uk@cardio-tomsk.ru.

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

Alisa S. Slidnevskaya, Senior Laboratory Assistant, Laboratory of Experimental Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk NRCM, <http://orcid.org/0009-0004-2215-5414>.

E-mail: alisaslidnevskaa@gmail.com.

Arthur Kan, Senior Laboratory Assistant, Laboratory of Experimental Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk NRCM, <http://orcid.org/0000-0002-6418-1643>.

E-mail: kan989817@gmail.com.

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

E-mail: natalynar@yandex.ru.

Yulia G. Birulina, Cand. Sci. (Biol.), Associate Professor, Department of Biophysics and Functional Diagnostics, Siberian State Medical University, Tomsk, <http://orcid.org/0000-0003-1237-9786>.

E-mail: birulina20@yandex.ru.

Tatyana V. Lasukova, Dr. Sci. (Biol.), Professor, Department of Physiology, Siberian State Medical University, Tomsk, <http://orcid.org/0000-0003-3274-6010>.

E-mail: tlasukova@mail.ru.

Yuri K. Podoksenov, Dr. Sci. (Med.), Leading Research Scientist, Department of Cardiovascular Surgery, Research Institute of Cardiology, Tomsk NRCM, <http://orcid.org/0000-0002-8939-2340>.

E-mail: uk@cardio-tomsk.ru.

 **Alexander V. Mukhomedzyanov**, e-mail: sasha_m91@mail.ru.

Received 27.12.2023;
review received 19.03.2024;
accepted for publication 04.12.2024.

Поступила 27.12.2023;
рецензия получена 19.03.2024;
принята к публикации 04.12.2024