

© Коллектив авторов, 2019

УДК 616.12-005.4-089.811 + 577.152.341.51

Маслов Л.Н.¹, Нарыжная Н.В.¹, Цибульников С.Ю.¹, Воронков Н.С.¹, Бушов Ю.В.²

Ангиотензин II и его роль в регуляции толерантности сердца к действию ишемии/реперфузии. Ингибиторы АПФ и антагонисты AT₁-рецептора ангиотензина II

¹ Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, 634012, г. Томск, Россия, ул. Киевская, д. 111 а;

² Томский государственный университет, 634050, г. Томск, пр. Ленина, д. 36

Цель обзора – анализ данных о роли ангиотензина II в регуляции толерантности сердца к действию ишемии/реперфузии, а также анализ данных о кардиопротекторных свойствах ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и антагонистов AT₁-рецептора ангиотензина II. Установлено, что ангиотензин II оказывает инфаркт-лимитирующий эффект, который, по одним данным, связан с активацией AT₁-рецептора, по другим – является следствием стимуляции AT₂-рецептора. Кроме того, ангиотензин способствовал улучшению сократимости сердца в реперфузионном периоде, эффект был связан с активацией AT₁-рецептора. Установлено, что ангиотензин II и AT₁-рецептор участвуют в инфаркт-лимитирующем эффекте ишемического preconditionирования. Экспериментальные данные о способности антагонистов AT₁-рецептора влиять на размер инфаркта носят противоречивый характер: есть сообщения о способности этих антагонистов оказывать инфаркт-лимитирующий эффект, есть данные об отсутствии у них подобного эффекта. Экспериментальные данные свидетельствуют, что ингибиторы АПФ оказывают инфаркт-лимитирующий эффект, который связан с увеличением уровня брадикинина и усилением продукции NO. Нет убедительных данных о том, ингибиторы АПФ и антагонисты AT₁-рецептора оказывают инфаркт-лимитирующий эффект у пациентов с острым инфарктом миокарда. Однако ингибиторы АПФ и антагонисты AT₁-рецептора препятствуют постинфарктному ремоделированию сердца.

Ключевые слова: сердце, ишемия, реперфузия, ангиотензина II, AT₁-рецептор.

Для цитирования: Маслов Л.Н., Нарыжная Н.В., Цибульников С.Ю., Воронков Н.С., Бушов Ю.В. Ангиотензин II и его роль в регуляции толерантности сердца к действию ишемии/реперфузии. Ингибиторы АПФ и антагонисты AT₁-рецептора ангиотензина II. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2019; 63(3): 118-126.

DOI: 10.25557/0031-2991.2019.03.118-126

Для корреспонденции: Маслов Леонид Николаевич, e-mail: maslov@cardio-tomsk.ru

Финансирование. Работа выполнена при поддержке РФФИ, грант 19-15-00037.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 30.11.2018

Maslov L.N.¹, Naryzhnaya N.V.¹, Tsubulnikov S.Yu.¹, Voronkov N.S.¹, Bushov Yu.V.²

Angiotensin ii and its role in regulation of heart tolerance to ischemia/reperfusion impact. ace inhibitors and angiotensin ii at₁-receptor antagonists

¹ Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Kievskaya Str. 111A, Tomsk 634012, Russia;

² Tomsk State University, Prospekt Lenina 36, Tomsk 634050, Russia

The review analyzes reports on the role of angiotensin II in regulation of heart tolerance to ischemia/reperfusion and cardioprotective properties of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors and angiotensin II AT₁-receptor antagonists. Angiotensin II is known to have an infarct-limiting effect, which according to some reports is associated with activation of the AT₁ receptor and according to other reports results from stimulation of the AT₂ receptor. In addition, angiotensin improves heart contractility during reperfusion, which is associated with activation of the AT₁ receptor. Angiotensin II and AT₁ receptor are also involved in the infarct-reducing effect of ischemic preconditioning. Experimental data on the ability of AT₁ receptor antagonists to influence the infarct size are inconsistent; one study showed that these antagonists can exert an infarct-limiting effect whereas there is some

evidence against such effect. Experimental studies have suggested that ACE inhibitors can restrict the infarct size, which is associated with increased bradykinin level and NO production. There is no convincing evidence that ACE inhibitors and AT₁ receptor antagonists can restrict the infarct size in patients with acute myocardial infarction. However, ACE inhibitors and AT₁ receptor antagonists prevent post-infarction heart remodeling.

Keywords: heart, ischemia, reperfusion, angiotensin II, AT₁ receptor.

For citation: Maslov L.N., Naryzhnaya N.V., Tsibulnikov S.Yu., Voronkov N.S., Bushov Yu.V. Angiotensin II and its role in the regulation of heart tolerance to ischemia/reperfusion impact. ACE inhibitors and angiotensin II AT₁ receptor antagonists. *Pathological Physiology and Experimental Therapy. Russian Journal.* 2019; 63(3): 118-126.

DOI: 10.25557/0031-2991.2019.03.118-126

For correspondence: Leonid N. Maslov, Professor, Head of Laboratory Experimental Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, e-mail: maslov@cardio-tomsk.ru

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

Acknowledgement: The work was supported by the Russian Science Foundation. Grant 19-15-00037.

Information about authors:

Maslov L.N., <http://orcid.org/0000-0002-6020-1598>

Naryzhnaya N.V., <http://orcid.org/0000-0003-2264-1928>

Tsibulnikov S.Yu., <http://orcid.org/0000-0003-1534-2516>

Voronkov N.S., <http://orcid.org/0000-0001-5261-8062>

Bushov Yu.V., <https://orcid.org/0000-0002-4627-6593>

Received 30.11.2018

Введение

Ангиотензин II является октапептидом, который образуется из декапептида ангиотензина I под действием ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) [1]. Ангиотензин I образуется из ангиотензиногена – белка из класса глобулинов, который состоит из 453 аминокислотных остатков. Ренин катализирует эту реакцию [1]. Ангиотензин II является сильным вазоконстриктором прямого действия. Он сужает как артерии, так и вены, что приводит к повышению артериального давления. Гипертензивный эффект ангиотензина II связан с активацией AT₁-рецептора [1]. Продукты энзиматической деградации ангиотензина II – ангиотензин III и ангиотензин IV обладают менее выраженной активностью по сравнению с исходным пептидом [1].

В настоящее время идентифицировано 2 рецептора ангиотензина II: Angiotensin II Type 1 (AT₁) рецептор и Angiotensin II Type 2 (AT₂) рецептор [1, 2]. Эти рецепторы экспрессируются в сердце, сосудах, почках, головном мозге и репродуктивных органах [1]. Рецепторы ангиотензина II имеют 7 трансмембранных доменов и относятся к G-белоксопряженным рецепторам. Рецептор AT₁ состоит из 359 аминокислотных остатков, он сопряжен со следующими G-белками: G_{q/11}, G_i, G₁₂, G₁₃ [1, 2]. Соответственно, стимуляция AT₁-рецептора приводит к активации фосфолипазы А, фосфолипазы С, фосфолипазы D, протеинкиназы С (ПКС) [1, 2]. Кроме того, для AT₁-рецептора характерен β-аррестин-опосредованный сигнальный путь, который не зависит от G-белков и приводит к активации

киназы ERK1/2 (extracellular signal-regulated kinase) [1, 2]. Стимуляция AT₁-рецептора приводит к активации связанной с мембраной клетки НАДФН-оксидазы и, соответственно, к синтезу супероксидного радикала и H₂O₂ [1, 2], которые функционируют как внутриклеточные мессенджеры [3]. Установлено, что стимуляция AT₁-рецептора сопровождается активацией JAK2 (Janus kinase) и PI3K (phosphatidylinositol 3-kinase). Следует отметить, что указанные киназы (ПКС, ERK1/2, JAK2) обеспечивают толерантность сердца к действию ишемии/реперфузии [4, 5]. Для AT₁-рецептора характерна гомодимеризация и гетеродимеризация с V₂-рецептором брадикинина, с α_{2c}-β₁-β₂-адренорецепторами и дофаминовым D1-, D3-, D4-, D5-рецепторами, которая ведет к изменению свойств AT₁-рецептора [1, 6]. Для AT₁-рецептора характерна трансактивация рецептора EGFR (epidermal growth factor receptor) [2, 7, 8]. Трансактивация EGFR требует образования активных форм кислорода [1] и сопровождается гипертензией и гипертрофией миокарда [9].

Рецептор AT₂ состоит из 363 аминокислотных остатков и на 34% идентичен AT₁-рецептору [1]. Многие эффекты, связанные с активацией AT₂-рецептора прямо противоположны эффектам активации AT₁-рецептора, например, стимуляция AT₂-рецептора приводит к снижению артериального давления [10]. Нокаут гена, кодирующего AT₂-рецептор, ведёт к гипертензии и усилению эффектов ангиотензина II, которые наблюдаются у обычных животных [11]. AT₂-рецептор сопряжен с G_{i/o}-белками, стимуляция которых вызывает активацию фосфолипазы С и ПКС [1]. Следует

сказать, что с указанными белками сопряжены аденозиновые, каннабиноидные, опиоидные рецепторы, активация этих рецепторов способствует повышению толерантности сердца к действию ишемии/реперфузии [12-15]. Установлено, что активация AT_2 -рецептора приводит к активации киназ PI3, JAK, ERK1/2, Akt [1, 16], которые обеспечивают устойчивость сердца к действию ишемии/реперфузии [4, 5]. Кроме того, после активации AT_2 -рецептора усиливается продукция NO, который также обеспечивает толерантность сердца к ишемии/реперфузии [4, 5].

Таким образом, представленные данные свидетельствуют, что активация как AT_1 -рецептора, так и AT_2 -рецептора может способствовать повышению устойчивости сердца к действию ишемии/реперфузии.

Влияние ангиотензина II на устойчивость сердца к ишемии/реперфузии. Изолированное сердце кролика подвергали региональной ишемии (30 мин) и реперфузии (2 ч) [17]. Сердце перфузировали в течение 5 мин перед ишемией раствором, содержащим ангиотензин II (100 нМ). Пептид способствовал уменьшению соотношения зона инфаркта/область риска (ЗИ/ОР) на 77%, где область риска – зона ишемии/реперфузии. Блокатор AT_1 -рецептора лозартан (10 мкМ) устранял инфаркт-лимитирующий эффект ангиотензина II. Блокатор AT_2 -рецептора PD 123319 (10 мкМ) не влиял на кардиопротекторный эффект ангиотензина II [17]. Следовательно, ангиотензин II повышает толерантность сердца к действию ишемии/реперфузии за счёт активации AT_1 рецептора. В другом исследовании изолированное перфузируемое сердце крысы подвергали глобальной ишемии (30 мин) и реперфузии (90 мин) [18]. Перед ишемией сердце перфузировали раствором, содержащим ангиотензин II. Установлено, что ангиотензин II во время реперфузии способствовал восстановлению давления, развиваемого левым желудочком (ДРЛЖ), скорости сокращения и расслабления левого желудочка, а также способствовал увеличению двойного произведения (ДРЛЖ x ЧСС) [18]. Кроме того, ангиотензин II способствовал уменьшению соотношения ЗИ/ОР приблизительно на 60% [19]. Лозартан, антагонист AT_1 -рецептора, устранял инотропный эффект ангиотензина II. Ингибитор протеинкиназы С хелеритрин устранял инфаркт-лимитирующий эффект ангиотензина II, но не влиял на инотропный эффект пептида [19]. Следовательно, инфаркт-лимитирующий эффект ангиотензина II зависит от активации ПКС, а инотропный эффект пептида реализуется при участии другого сигнального пути.

Изолированное перфузируемое сердце крысы подвергали глобальной ишемии (30 мин) и реперфузии (90 мин) [20]. Перед ишемией сердце перфузировали рас-

твором, содержащим ангиотензин II (10 нМ). Установлено, что ангиотензин-индуцированное увеличение двойного произведения во время реперфузии зависит от активации AT_1 -рецептора. Блокада AT_2 -рецептора приводила к усилению инотропного эффекта ангиотензина II. Лозартан (10 мкМ), антагонист AT_1 -рецептора, и PD 123,319 (1 мкМ), антагонист AT_2 -рецептора, сами не влияли на соотношение ЗИ/ОР. Ангиотензин II способствовал уменьшению соотношения ЗИ/ОР приблизительно на 60%. После совместного применения лозартана и ангиотензина II наблюдалась тенденция к дальнейшему уменьшению соотношения ЗИ/ОР. PD 123,319 устранял инфаркт-лимитирующий эффект ангиотензина II [20]. Следовательно, улучшение восстановления сократимости сердца во время реперфузии под действием ангиотензина II связано с активацией AT_1 -рецептора, а уменьшение размера инфаркта зависит от стимуляции AT_2 -рецептора. Эти данные противоречат выше приведенным результатам исследования Y. Liu и соавт. [17], в котором было показано, что инфаркт-лимитирующий эффект ангиотензина II является следствием стимуляции AT_1 -рецептора. Причина противоречия остаётся неясной.

Установлено, что ангиотензин II участвует в адаптивном феномене ишемического прекондиционирования [21, 22]. Ишемическим прекондиционированием (ИП) сердца принято называть повышение толерантности сердца к длительной ишемии после нескольких сеансов кратковременной ишемии/реперфузии [23]. Изолированное перфузируемое сердце кролика подвергали региональной ишемии (40 мин) и реперфузии (60 мин) [21]. ИП индуцировали с помощью трёх циклов ишемии (5 мин) и реперфузии (10 мин). Прекондиционирование способствовало уменьшению размера инфаркта на 80%. Антагонист рецепторов ангиотензина II саралазин устранял инфаркт-лимитирующий эффект ИП. Также действовал антагонист AT_1 -рецептора лозартан, в то время как PD-123,319, антагонист AT_2 -рецептора, не влиял на кардиопротекторный эффект ИП [21]. Следовательно, ангиотензин II и AT_1 -рецептор участвуют в инфаркт-лимитирующем эффекте ИП. Лозартан и саралазин не влияли на размер инфаркта, если исследование проводилось на непрекондиционированных сердцах. Антагонист AT_1 -рецептора CV-11,974 (кандесартан) не влиял на размер инфаркта, но устранял инфаркт-лимитирующий эффект ИП у кроликов [22]. ИП не влияло на уровень ангиотензина II в плазме крови, поэтому авторы заключили, что ИП стимулирует локальное образование в миокарде [22].

Таким образом, установлено, что ангиотензин II оказывает инфаркт-лимитирующий эффект, который, по одним данным, связан с активацией AT_1 -рецептора

[17], а по другим – является следствием стимуляции AT_2 -рецептора [20]. Кроме того, ангиотензин способствовал улучшению сократимости сердца в реперфузионном периоде, эффект был связан с активацией AT_1 -рецептора. Следует отметить, что ангиотензин II оказывает инфаркт-лимитирующий эффект в исследованиях *in vitro*. Вместе с тем, установлено, что внутривенная инфузия (15 мин) ангиотензина II (2.5 нг/кг) не влияет на соотношение ЗИ/ОР у кроликов с коронароокклюзией (30 мин) и реперфузией (2 ч) [24]. Представленные данные позволяют утверждать, что ангиотензин II и AT_1 -рецептора участвуют в инфаркт-лимитирующем эффекте ишемического preconditionирования. Причина противоречия данных исследований *in vitro* и результатов исследований *in vivo* остаётся неясной.

Экспериментальные данные о влиянии антагонистов AT_1 -рецептора на устойчивость сердца к действию ишемии/реперфузии. Представленные данные свидетельствуют [17–22], что антагонисты AT_1 - и AT_2 -рецепторов не влияют на устойчивость сердца к действию ишемии/реперфузии. Однако есть данные свидетельствующие о том, что антагонисты AT_1 -рецептора могут оказывать кардиопротекторный эффект при экспериментальной коронароокклюзии и реперфузии [25–32]. У собак воспроизводили коронароокклюзию (90 мин) и реперфузию (270 мин). Было продемонстрировано, что внутривенное или интракоронарное введение антагониста AT_1 -рецепторов кандесартана (CV-11974) способствует уменьшению соотношения ЗИ/ОР [25]. У крыс воспроизводили коронароокклюзию (60 мин) и реперфузию (90 мин) [26]. Валсартан (10 мг/кг) и ирбесартан (10 мг/кг) вводили внутривенно за 30 мин до реперфузии. Оба антагониста AT_1 -рецепторов способствовали уменьшению размера инфаркта, увеличивали фракцию выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), улучшали диастолическую функцию сердца [26]. В исследовании, выполненном на собаках с коронароокклюзией (90 мин) и реперфузией (120 мин), валсартан (10 мг/кг) и ирбесартан (10 мг/кг) вводили внутривенно за 30 мин до реперфузии [27]. Оба антагониста AT_1 -рецептора способствовали уменьшению соотношения ЗИ/ОР почти на 50%, увеличивали ФВ ЛЖ, улучшали диастолическую функцию сердца. В исследовании, выполненном на мышах, воспроизводили коронароокклюзию (30 мин) и реперфузию (3 ч) [28]. Было продемонстрировано, что внутривенное введение лозартана (8 мг/кг) за 5 мин до реперфузии уменьшает размер инфаркта приблизительно на 40%. В исследовании, выполненном на мини-свиньях, воспроизводили коронароокклюзию (3 ч) и реперфузию (2 ч). Валсартан (2 мг/кг/сут) вводили в течение 3 сут до коронароокклюзии.

Валсартан способствовал уменьшению области невосстановленного кровотока на 69% по сравнению с контролем [29]. Следовательно, курсовое введение валсартана в дозе 2 мг/кг/сут способствует повышению толерантности сердца к действию ишемии/реперфузии у мини-свиней. Такой же эффект оказывает лозартан (10 мг/кг) при введении в течение 4 нед [30]. У собак воспроизводили коронароокклюзию (90 мин) и реперфузию (2 ч) [31]. Блокатор AT_1 -рецептора кандесартан (1 мг/кг) вводили в начале реперфузии. Кандесартан уменьшал соотношение ЗИ/ОР и уменьшал количество апоптотических клеток в зоне риска. Кардиопротекторный эффект был наиболее выражен у молодых животных. Мышам Db/Db с сахарным диабетом 2 типа в течение 15 сут вводили валсартан (8 мг/кг/сут или 16 мг/кг/сут), затем воспроизводили коронароокклюзию (30 мин) и реперфузию (24 ч) [33]. Валсартан в дозе 16 мг/кг/сут ограничивал размер инфаркта на 56%, а в дозе 8 мг/кг/сут не влиял на размер инфаркта. Следовательно, курсовое введение валсартан в дозе 16 мг/кг/сут способствует повышению толерантности сердца к действию ишемии/реперфузии у мышей Db/Db. В исследовании, выполненном на мышах, было показано, что наночастицы, содержащие ирбесартан (3 мг/кг) оказывают инфаркт-лимитирующий эффект, а ирбесартан (3 мг/кг) не влияет на размер инфаркта [23]. Авторы связывают инфаркт-лимитирующий эффект наночастиц с ограничением моноцит-опосредованного воспаления. По их данным, наночастицы связываются с циркулирующими нейтрофилами и моноцитами, к которым они имеют повышенное сродство. Это, по их мнению, объясняет тот факт, что наночастицы ограничивают размер инфаркта, а ирбесартан не ограничивает размер инфаркта.

Впрочем, не все исследователи смогли подтвердить кардиопротекторный эффект антагонистов AT_1 -рецептора. Установлено, что лозартан (10 мг/кг) не влияет на соотношение ЗИ/ОР у кроликов с коронароокклюзией (30 мин) и реперфузией (2 ч) [34]. В исследовании, выполненном на собаках, было показано, что ирбесартан (10 мг/кг), антагонист AT_1 -рецептора, не влияет на соотношение ЗИ/ОР, но увеличивает на 60% коллатеральный кровоток в зоне ишемии [35]. В исследовании, выполненном на крысах, для оценки антиаритмического эффекта лозартана (2 мг/кг) выполняли коронароокклюзию продолжительностью 7 мин и реперфузию – 7 мин [36]. Для оценки инфаркт-лимитирующего эффекта препаратов выполняли коронароокклюзию продолжительностью 30 мин и реперфузию – 120 мин. Лозартан снижал частоту возникновения желудочковых экстрасистол и желудочковой тахикардии, но не влиял на размер инфаркта [36].

Впрочем, некоторым исследователям не удалось обнаружить антиаритмический эффект лозартана [37]. У свиней воспроизводили коронароокклюзию (50 мин) и последующую реперфузию [38]. Валсартан (40 мг) и фимасартан (30 мг) вводили ежедневно в течение 1 нед и 4 нед после реперфузии. Размер инфаркта оценивали с помощью однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОЭКТ) с ^{99m}Tc -sestamibi. Авторы не смогли обнаружить инфаркт-лимитирующий эффект валсартана и фимасартана.

Таким образом, в 9 исследованиях был показан инфаркт-лимитирующий эффект антагонистов AT_1 -рецептора. В 3 из этих исследований валсартан вводили в течение 3 или 15 сут перед коронароокклюзией, а лозартан – в течение 4 нед [29, 30, 33]. Следовательно, в этом случае повышение толерантности сердца к ишемии/реперфузии может быть следствием изменения экспрессии генов. В некоторых из этих исследований использовались высокие дозы валсартана (10 мг/кг) и ирбесартана (10 мг/кг) [26, 27], поэтому нельзя исключить наличие неспецифического эффекта, не связанного с ингибированием AT_1 -рецептора. В ряде работ не удалось обнаружить инфаркт-лимитирующий эффект антагонистов AT_1 -рецептора [34–36, 38].

Экспериментальные данные о влиянии ингибиторов АПФ на устойчивость сердца к действию ишемии/реперфузии. Каптоприл (0,5 мг/кг) и рамиприл (0,05 мг/кг) вводили кроликам с коронароокклюзией (30 мин) и реперфузией (72 ч). Оба препарата не влияли на соотношение ЗИ/ОР [39]. У крыс воспроизводили коронароокклюзию (30 мин) и реперфузию (120 мин). Было продемонстрировано, что каптоприл (3 мг/кг) уменьшает соотношение ЗИ/ОР приблизительно на 45%, а также оказывает антиаритмический эффект [37]. Следует обратить внимание, что в этом исследовании каптоприл был использован в дозе 3 мг/кг, а в предыдущим исследовании его применяли в дозе 0,5 мг/кг. Изолированное перфузируемое сердце крыс подвергали коронароокклюзии (35 мин) и реперфузии (120 мин) [40]. Исследовали кардиопротекторный эффект ингибиторов АПФ каптоприла (200 мкМ/л) и омапатрилата (10 мкМ/л). Омапатрилат способствовал уменьшению соотношения ЗИ/ОР на 35% по сравнению с контролем. Каптоприл не влиял на размер инфаркта. Селективный антагонист B_2 -рецепторов брадикинина Ноел 140 устранял инфаркт-лимитирующий эффект каптоприла. Этот результат демонстрирует участие брадикинина в инфаркт-лимитирующем эффекте омапатрилата. В исследовании, выполненном на свиньях, воспроизводили коронароокклюзию (60 мин) и реперфузию (2 ч). Эналаприл вводили внутривенно (0,03 мг/кг) перед ишемией [41]. Указанный ингибитор АПФ способствовал уменьшению соотношения ЗИ/ОР на 44%

по сравнению с контролем. В другом исследовании, крыс подвергали коронароокклюзии (8 ч) и реперфузии. Эналаприл (0,1 мг/кг) вводили внутривенно через 1 ч после коронароокклюзии, а затем в течение 13 сут давали в питьевой воде. Авторам не удалось обнаружить инфаркт-лимитирующий эффект эналаприла [42]. Следовательно, эналаприл не оказывает инфаркт-лимитирующий эффект при длительной 8-часовой ишемии. В исследовании, выполненном на свиньях с коронароокклюзией (90 мин) и реперфузией (180 мин), было показано, что эналаприл (0,05 мг/кг) способствует уменьшению соотношения ЗИ/ОР на 40% [43]. Исследование было выполнено на кроликах с коронароокклюзией (30 мин) и реперфузией (2 ч). Продемонстрировано, что рамиприл (0,05 мг/кг) способствует уменьшению соотношения ЗИ/ОР на 51% [24]. Селективный антагонист брадикининовых B_2 -рецепторов Ноел 140 устранял инфаркт-лимитирующий эффект рамиприла [34]. Ингибирование NO -синтазы способствовало устранению инфаркт-лимитирующего эффекта рамиприла [44]. Продемонстрировано, что Ноел 140 устраняет кардиопротекторный эффект ингибиторов АПФ рамиприла, EP24.11 и EP24.15 [45]. АПФ не является единственным ферментом, обеспечивающим энзиматическую деградацию брадикинина, такой же эффект оказывает аминопептидаза P [46]. У крыс воспроизводили коронароокклюзию (30 мин) и реперфузию (3 ч). Оказалось, что рамиприл и апстатин, ингибитор аминопептидазы P, способствуют уменьшению соотношения ЗИ/ОР на 55%. Антагонист B_2 -рецепторов Ноел 140 устранял инфаркт-лимитирующий эффект апстатина, что говорит об участии брадикинина в формировании проекторного эффекта апстатина. Предварительное введение зофеноприла (10 мг/кг per os) за 8 ч до коронароокклюзии (45 мин) и реперфузии (24 ч) способствовало уменьшению размера инфаркта у мышей [47]. Авторы связывают инфаркт-лимитирующий эффект зофеноприла с увеличением уровня H_2S и NO в плазме крови и в миокарде. Увеличение продукции H_2S и NO , по мнению авторов, является следствием зофеноприл-индуцированного увеличения уровня эндогенного брадикинина [47].

Таким образом, представленные данные свидетельствуют, что ингибиторы АПФ оказывают инфаркт-лимитирующий эффект, который связан с увеличением уровня брадикинина и усилением продукции NO . В тех случаях, когда ингибиторы АПФ не оказывали эффекта на размер инфаркта, доза препарата оказалась недостаточной [39] или продолжительность ишемии составляла 8 ч [42].

Клинические данные об эффективности антагонистов AT_1 -рецепторов при ишемии/реперфузии сердца. Клинические данные об инфаркт-лимитирующем эффекте антагонистов AT_1 -рецептора у пациентов с

острым инфарктом миокарда (ОИМ) отсутствуют. Сообщают о способности ирбесартана предупреждать фибрилляцию предсердий у пациентов с коронарным шунтированием (КШ) [48]. В исследовании, выполненном на пациентах с КШ, показано, что кандесартан не влияет на частоту возникновения неблагоприятных последствий [49].

Таким образом, нет данных о том, что антагонисты AT_1 -рецептора изменяют толерантность сердца к действию ишемии/реперфузии. Однако есть данные о том, что антагонисты AT_1 -рецептора предупреждают постинфарктное ремоделирование сердца [50-52].

Клинические данные об эффективности ингибиторов АПФ при ишемии/реперфузии сердца. В плацебо-контролируемом исследовании было показано, что зофеноприл не оказывает статистически значимого эффекта на смертность пациентов с ОИМ по сравнению с плацебо [53]. Зофеноприл способствовал снижению частоты возникновения сердечной недостаточности и желудочковых аритмий у пациентов с ОИМ. Зофеноприл способствовал увеличению ФВ ЛЖ у пациентов с ОИМ. Авторы не оценивали эффект зофеноприла на размер инфаркта. Установлено, что инфузия каптоприла способствует снижению частоты возникновения желудочковых аритмий у пациентов с ОИМ [54]. Размер инфаркта оценивали с помощью серийного определения КФК. Каптоприл способствовал снижению уровня КФК-МВ, но эффект был статистически не значимым. По другим данным каптоприл не оказывал антиаритмического эффекта у пациентов с ОИМ [55]. В плацебо-контролируемом исследовании были включены пациенты, получавшие после ОИМ каптоприл [56]. Эхокардиографическое исследование показало, что через 1 год после ОИМ конечный диастолический объём ЛЖ был меньше у пациентов, получавших каптоприл. Каптоприл способствовал снижению частоты неблагоприятных последствий (кардиоваскулярная смерть, сердечная недостаточность, потребовавшая госпитализации, повторный инфаркт миокарда) после ОИМ. В плацебо-контролируемом исследовании было показано, что у пациентов с ОИМ и тромбозом каптоприл способствовал снижению пика маркера некроза α -гидроксибутират дегидрогеназы (α -hydroxybutyrate dehydrogenase), но не влиял на пик креатинфосфокиназы (КФК), что ставит под сомнение способность каптоприла ограничивать размер инфаркта [57]. Каптоприл способствовал снижению частоты возникновения желудочковых аритмий. В плацебо-контролируемом исследовании были включены пациенты с передним инфарктом миокарда и тромбозом ($n = 298$) [58]. Каптоприл назначали в первые 6 ч после появления симптомов инфаркта миокарда.

Выяснилось, что каптоприл предупреждает появление дилатации ЛЖ, которую верифицировали через 12 мес после перенесённого инфаркта миокарда, то есть каптоприл препятствовал постинфарктному ремоделированию сердца. В плацебо-контролируемое исследование было включено 512 пациентов с ОИМ, через 2 года у 54,5% из них развивалась дилатация ЛЖ или наступала кардиоваскулярная смерть [59]. Статистически значимым предиктором дилатации ЛЖ был размер инфаркта. Каптоприл статистически значимо уменьшал диастолическую дилатацию ЛЖ через 2 года по сравнению с плацебо. Следовательно, каптоприл препятствует постинфарктному ремоделированию сердца. В плацебо-контролируемое исследование были включены пациенты, получавшие эналаприл в течение 6 мес после инфаркта [60]. Эналаприл способствовал уменьшению систолического и диастолического объёма сердца и увеличивал ФВ ЛЖ по сравнению с плацебо. Все пациенты, включая группу плацебо, получали β -блокаторы. Эти данные подтверждают способность ингибиторов АПФ препятствовать постинфарктному ремоделированию сердца [50-52]. Установлено, что интракоронарное введение эналаприла пациентам с ОИМ и чрескожным коронарным вмешательством препятствует появлению желудочковых аритмий [61]. В плацебо-контролируемом исследовании было продемонстрировано, что периндоприл (8 мг/сут, 12 мес) предупреждал постинфарктное ремоделирование сердца [62, 63]. Ежедневный приём периндоприла (8 мг) снижал риск неблагоприятных исходов (кардиоваскулярная смерть, инфаркт миокарда, остановка сердца) у пациентов, которым выполнялось коронарное шунтирование [64].

В плацебо-контролируемое исследование были включены кардиохирургические пациенты с кардиоплегической остановкой сердца, которая, по сути, является тотальной ишемией сердца [65]. О размере некроза кардиомиоцитов судили по уровню в плазме крови КФК-МВ, тропонина Т, гликогенфосфоорилазы ВВ. У пациентов, получавших эналаприл (0,6 мкг/кг/мин), пик КФК-МВ, тропонина Т и гликогенфосфоорилазы ВВ был ниже, чем в группе плацебо. Следовательно, эналаприл предупреждает некроз кардиомиоцитов у кардиохирургических пациентов. Однако участникам другого исследования, выполненного на кардиохирургических пациентах с кардиоплегической остановкой сердца, не удалось обнаружить кардиопротекторный эффект эналаприла [66].

Представленные данные свидетельствуют, что ингибиторы АПФ оказывают антиаритмический эффект у пациентов с ОИМ, предупреждают развитие постинфарктного ремоделирования сердца. Однако нет убе-

дательных данных о том, ингибиторы АПФ оказывают инфаркт-лимитирующий эффект у пациентов с ОИМ. Данные об эффективности ингибиторов АПФ у кардиохирургических пациентов противоречивы: сообщают и о кардиопротекторном эффекте [65], и об его отсутствии [66].

Литература/References

- Karnik S.S., Unal H., Kemp J.R., Tirupula K.C., et al. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. XCIX. Angiotensin receptors: interpreters of pathophysiological angiotensinergic stimuli [corrected]. *Pharmacol Rev.* 2015; 67(4): 754-819.
- Kawai T., Forrester S.J., O'Brien S., Baggett A., et al. AT1 receptor signaling pathways in the cardiovascular system. *Pharmacol Res.* 2017; 125(Pt A): 4-13.
- Krylatov A.V., Maslov L.N., Voronkov N.S., Boshchenko A.A., et al. Reactive oxygen species as intracellular signaling molecules in the cardiovascular system. *Curr Cardiol Rev.* 2018; 14(4): 290-300.
- Cohen M.V., Downey J.M. Signalling pathways and mechanisms of protection in pre- and postconditioning: historical perspective and lessons for the future. *Br J Pharmacol.* 2015; 172(8): 1913-32.
- Heusch G. Molecular basis of cardioprotection: signal transduction in ischemic pre-, post-, and remote conditioning. *Circ Res.* 2015; 116(4): 674-99.
- Takezako T., Unal H., Karnik S.S., Node K. Current topics in angiotensin II type 1 receptor research: Focus on inverse agonism, receptor dimerization and biased agonism. *Pharmacol Res.* 2017; 123: 40-50.
- Kim S., Zhan Y., Izumi Y., Yasumoto H., et al. In vivo activation of rat aortic platelet-derived growth factor and epidermal growth factor receptors by angiotensin II and hypertension. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000; 20(12): 2539-45.
- Zhang G.Y., Li X., Yi C.G., Pan H., et al. Angiotensin II activates connective tissue growth factor and induces extracellular matrix changes involving Smad/activation and p38 mitogen-activated protein kinase signalling pathways in human dermal fibroblasts. *Exp Dermatol.* 2009; 18(11): 947-53.
- Ahmad S., Cesana F., Lamperti E., Gavras H., Yu J. Attenuation of angiotensin II-induced hypertension and cardiac hypertrophy in transgenic mice overexpressing a type 1 receptor mutant. *Am J Hypertens.* 2009; 22(12): 1320-5.
- Carey R.M., Howell N.L., Jin X.H., Siragy H.M. Angiotensin type 2 receptor-mediated hypotension in angiotensin type-1 receptor-blocked rats. *Hypertension.* 2001; 38(6): 1272-7.
- Ichiki T., Labosky P.A., Shiota C., Okuyama S., et al. Effects on blood pressure and exploratory behaviour of mice lacking angiotensin II type-2 receptor. *Nature.* 1995; 377(6551): 748-50.
- Headrick J.P., Ashton K.J., Rose'meyer R.B., Peart J.N. Cardiovascular adenosine receptors: expression, actions and interactions. *Pharmacol Ther.* 2013; 140(1): 92-111.
- Headrick J.P., See Hoe L.E., Du Toit E.F., Peart J.N. Opioid receptors and cardioprotection - 'opioidergic conditioning' of the heart. *Br J Pharmacol.* 2015; 172(8): 2026-50.
- Maslov L.N., Khaliulin I., Oeltgen P.R., Naryzhnaya N.V., et al. Prospects of creation of cardioprotective and antiarrhythmic drugs based on opioid receptor agonists. *Med Res Rev.* 2016a; 36(5): 871-923.
- Maslov L.N., Khaliulin I., Zhang Y., Krylatov A.V., et al. Prospects for creation of cardioprotective drugs based on cannabinoid receptor agonists. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2016b; 21(3): 262-72.
- Kaschina E., Namsolleck P., Unger T. AT2 receptors in cardiovascular and renal diseases. *Pharmacol Res.* 2017; 125(Pt A): 39-47.
- Liu Y., Tsuchida A., Cohen M.V., Downey J.M. Pretreatment with angiotensin II activates protein kinase C and limits myocardial infarction in isolated rabbit hearts. *J Mol Cell Cardiol.* 1995; 27(3): 883-92.
- Nunez R.E., Castro M., Javadov S., Escobales N. Angiotensin II and ischemic preconditioning synergize to improve mitochondrial function while showing additive effects on ventricular postischemic recovery. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2014; 64(2): 172-9.
- Nunez R.E., Javadov S., Escobales N. Angiotensin II-preconditioning is associated with increased PKC ϵ /PKC δ ratio and prosurvival kinases in mitochondria. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2017; 44(12): 1201-12.
- Nunez R.E., Javadov S., Escobales N. Critical role of angiotensin II type 2 receptors in the control of mitochondrial and cardiac function in angiotensin II-preconditioned rat hearts. *Pflugers Arch.* 2018; 470(9): 1391-403.
- Diaz R.J., Wilson G.J. Selective blockade of AT1 angiotensin II receptors abolishes ischemic preconditioning in isolated rabbit hearts. *J Mol Cell Cardiol.* 1997; 29(1): 129-39.
- Nakano A., Miura T., Ura N., Suzuki K., Shimamoto K. Role of the angiotensin II type 1 receptor in preconditioning against infarction. *Coron Artery Dis.* 1997; 8(6): 343-50.
- Yellon D.M., Downey J.M. Preconditioning the myocardium: from cellular physiology to clinical cardiology. *Physiol Rev.* 2003; 83(4): 1113-51.
- Hartman J.C., Hullinger T.G., Wall T.M., Shebuski R.J. Reduction of myocardial infarct size by ramiprilat is independent of angiotensin II synthesis inhibition. *Eur J Pharmacol.* 1993a; 234(2-3): 229-36.
- So T., Nakashima Y., Imamura M., Arakawa K. Effects of local inhibition of the cardiac renin-angiotensin system with CV-11974 in a canine ischaemia-reperfusion model. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 1998; 25(7-8): 503-9.
- Jugdutt B.I., Menon V. Upregulation of angiotensin II type 2 receptor and limitation of myocardial stunning by angiotensin II type 1 receptor blockers during reperfused myocardial infarction in the rat. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2003; 8(3): 217-26.
- Jugdutt B.I., Menon V. AT1 receptor blockade limits myocardial injury and upregulates AT2 receptors during reperfused myocardial infarction. *Mol Cell Biochem.* 2004; 260(1-2): 111-8.
- Messadi-Laribi E., Griol-Charhbil V., Pizard A., Vincent M.P., et al. Tissue kallikrein is involved in the cardioprotective effect of AT1-receptor blockade in acute myocardial ischemia. *J Pharmacol Exp Ther.* 2007; 323(1): 210-6.
- Zhao J.L., Yang Y.J., You S.J., Jing Z.C., et al. Pretreatment with fosinopril or valsartan reduces myocardial no-reflow after acute myocardial infarction and reperfusion. *Coron Artery Dis.* 2006; 17(5): 463-9.
- Safari F., Hajizadeh S., Shekarforoush S., Bayat G., et al. Influence of ramiprilat and losartan on ischemia reperfusion injury in rat hearts. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2012; 13(1): 29-35.
- Jugdutt B.I., Jelani A., Palaniyappan A., Idikio H., 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): 341-51.18.

32. Nakano Y., Matoba T., Tokutome M., Funamoto D., et al. Nanoparticle-mediated delivery of irbesartan induces cardioprotection from myocardial ischemia-reperfusion injury by antagonizing monocyte-mediated inflammation. *Sci Rep.* 2016; 6: 29601.
33. Ye Y., Qian J., Castillo A.C., Perez-Polo J.R., Birnbaum Y. Aliskiren and valsartan reduce myocardial AT1 receptor expression and limit myocardial infarct size in diabetic mice. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2011; 25(6): 505-15.
34. Hartman J.C., Wall T.M., Hullinger T.G., Shebuski R.J. Reduction of myocardial infarct size in rabbits by ramiprilat: reversal by the bradykinin antagonist HOE 140. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1993b; 21(6): 996-1003.
35. Preckel B., Schlack W., González M., Obal D., et al. Influence of the angiotensin II AT₁ receptor antagonist irbesartan on ischemia/reperfusion injury in the dog heart. *Basic Res Cardiol.* 2000; 95(5): 404-12.
36. Ozer M.K., Sahna E., Birincioglu M., Acet A. Effects of captopril and losartan on myocardial ischemia-reperfusion induced arrhythmias and necrosis in rats. *Pharmacol Res.* 2002; 45(4): 257-63.
37. Lynch J.J., Stump G.L., Wallace A.A., Painter C.A., et al. EXP3174, the AII antagonist human metabolite of losartan, but not losartan nor the angiotensin-converting enzyme inhibitor captopril, prevents the development of lethal ischemic ventricular arrhythmias in a canine model of recent myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 1999; 34(3): 876-84.
38. Sim D.S., Jeong M.H., Song H.C., Kim J., et al. Cardioprotective effect of fimasartan, a new angiotensin receptor blocker, in a porcine model of acute myocardial infarction. *J Korean Med Sci.* 2015; 30(1): 34-43.
39. Miki T., Miura T., Shimamoto K., Urabe K., et al. Do angiotensin converting enzyme inhibitors limit myocardial infarct size? *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 1993; 20(6): 429-34.
40. Ebrahim Z., Baxter G.F., Yellon D.M. Omapatrilat limits infarct size and lowers the threshold for induction of myocardial preconditioning through a bradykinin receptor-mediated mechanism. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2004; 18(2): 127-34.
41. Schwarz E.R., Montino H., Fleischhauer J., Klues H.G., et al. Angiotensin II receptor antagonist EXP 3174 reduces infarct size comparable with enalaprilat and augments preconditioning in the pig heart. *Cardiovasc Drugs Ther.* 1997; 11(5): 687-95.
42. Alhaddad I.A., Sahgal P., Mir R., Brown E.J. Early angiotensin converting enzyme inhibitor therapy enhances the benefits of late coronary artery reperfusion on infarct expansion. *Coron Artery Dis.* 2000; 11(2): 183-9.
43. Lazar H.L., Bao Y., Rivers S., Colton T., Bernard S.A. High tissue affinity angiotensin-converting enzyme inhibitors improve endothelial function and reduce infarct size. *Ann Thorac Surg.* 2001; 72(2): 548-53.
44. Hartman J.C., Kurc G.M., Hullinger T.G., Wall T.M., et al. Inhibition of nitric oxide synthase prevents myocardial protection by ramiprilat. *J Pharmacol Exp Ther.* 1994; 270(3): 1071-6.
45. Schriefer J.A., Broudy E.P., Hassen A.H. Inhibitors of bradykinin-inactivating enzymes decrease myocardial ischemia/reperfusion injury following 3 and 7 days of reperfusion. *J Pharmacol Exp Ther.* 2001; 298(3): 970-5.
46. Wolfrum S., Richardt G., Dominiak P., Katus H.A., Dendorfer A. Apstatin, a selective inhibitor of aminopeptidase P, reduces myocardial infarct size by a kinin-dependent pathway. *Br J Pharmacol.* 2001; 134(2): 370-4.
47. Donnarumma E., Ali M.J., Rushing A.M., Scarborough A.L., et al. Zofenopril protects against myocardial ischemia-reperfusion injury by increasing nitric oxide and hydrogen sulfide bioavailability. *J Am Heart Assoc.* 2016; 5(7). pii: e003531.
48. El-Haddad M.A., Zalawadiya S.K., Awdallah H., Sabet S., et al. Role of irbesartan in prevention of post-coronary artery bypass graft atrial fibrillation. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2011; 11(4): 277-84.
49. Flesch M., Knipp S., Kessler G., Geissler H.J., et al. ARTA: AT1-receptor blocker therapy in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Clin Res Cardiol.* 2009; 98(1): 33-43.
50. Onodera H., Matsunaga T., Tamura Y., Maeda N., et al. Enalapril suppresses ventricular remodeling more effectively than losartan in patients with acute myocardial infarction. *Am Heart J.* 2005; 150(4): 689.
51. Moller J.E., Dahlström U., Göttsche O., Lahiri A., et al.; OPTIMAAL Study Group. Effects of losartan and captopril on left ventricular systolic and diastolic function after acute myocardial infarction: results of the Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan (OPTIMAAL) echocardiographic substudy. *Am Heart J.* 2004; 147(3): 494-501.
52. Gong X., Zhou R., Li Q. Effects of captopril and valsartan on ventricular remodeling and inflammatory cytokines after interventional therapy for AMI. *Exp Ther Med.* 2018; 16(4): 3579-83.
53. Ambrosioni E., Borghi C., Magnani B. Early treatment of acute myocardial infarction with angiotensin-converting enzyme inhibition: safety considerations. SMILE pilot study working party. *Am J Cardiol.* 1991; 68(14): 101-10.
54. Bussmann W.D., Mücke G., Hildenbrand R., Klepzig H. Captopril in acute myocardial infarct: its effect on infarct size and arrhythmias. *Dtsch Med Wochenschr.* 1992; 117(17): 651-7.
55. Ray S.G., Pye M., Oldroyd K.G., Christie J., et al. Early treatment with captopril after acute myocardial infarction. *Br Heart J.* 1993; 69(3): 215-22.
56. St John Sutton M., Pfeffer M.A., Plappert T., Rouleau J.L. Quantitative two-dimensional echocardiographic measurements are major predictors of adverse cardiovascular events after acute myocardial infarction. The protective effects of captopril. *Circulation.* 1994; 89(1): 68-75.
57. Kingma J.H., van Gilst W.H., Peels K.H., Dambrink J.H., Verheugt F.W., Wielenga R.P. Acute intervention with captopril during thrombolysis in patients with first anterior myocardial infarction. Results from the Captopril and Thrombolysis Study (CATS). *Eur Heart J.* 1994; 15(7): 898-907.
58. van Gilst W.H., Kingma J.H., Peels K.H., Dambrink J.H., St John Sutton M. Which patient benefits from early angiotensin-converting enzyme inhibition after myocardial infarction? Results of one-year serial echocardiographic follow-up from the Captopril and Thrombolysis Study (CATS). *J Am Coll Cardiol.* 1996; 28(1): 114-21.
59. St John Sutton M., Pfeffer M.A., Moye L., Plappert T., et al. Cardiovascular death and left ventricular remodeling two years after myocardial infarction: baseline predictors and impact of long-term use of captopril: information from the Survival and Ventricular Enlargement (SAVE) trial. *Circulation.* 1997; 96(10): 3294-9.
60. Edner M., Bonarjee V.V., Nilsen D.W., Berning J., et al. Effect of enalapril initiated early after acute myocardial infarction on heart failure parameters, with reference to clinical class and echocardiographic determinants. CONSENSUS II Multi-Echo Study Group. *Clin Cardiol.* 1996; 19(7): 543-8.
61. Bonnemeier H., Schäfer U., Ortak J., Kurz T., et al. Low doses of intracoronary enalaprilat suppress reperfusion-associated ventricular arrhythmias after primary percutaneous coronary interventions for acute myocardial infarction. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2007; 30 Suppl 1: S160-S5.

62. Ferrari R. Perindopril and Remodeling in Elderly with Acute Myocardial Infarction Investigators. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition with perindopril on left ventricular remodeling and clinical outcome: results of the randomized Perindopril and Remodeling in Elderly with Acute Myocardial Infarction (PREAMI) Study. *Arch Intern Med.* 2006; 166(6): 659-66.
63. Nicolosi G.L., Golcea S., Ceconi C., Parrinello G., et al.; PREAMI Investigators. Effects of perindopril on cardiac remodelling and prognostic value of pre-discharge quantitative echocardiographic parameters in elderly patients after acute myocardial infarction: the PRE-AMI echo sub-study. *Eur Heart J.* 2009; 30(13): 1656-65.
64. Fox K.M., Bertrand M.E., Remme W.J., Ferrari R., et al. Efficacy of perindopril in reducing risk of cardiac events in patients with revascularized coronary artery disease. *Am Heart J.* 2007; 153(4): 629-35.
65. Boldt J., Rothe G., Schindler E., Döll C., et al. Can clonidine, enoximone, and enalaprilat help to protect the myocardium against ischaemia in cardiac surgery? *Heart.* 1996; 76(3): 207-13.
66. Walter T., Helber U., Bail D., Heller W., Hoffmeister H.M. Influence of ACE inhibition on myocardial damage, the Kallikrein-Kinin system and hemostasis during cardiopulmonary bypass surgery. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2002; 50(3): 150-4.

Сведения об авторах:

Маслов Леонид Николаевич, доктор мед. наук, проф., зав. лаб., НИИ кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр, e-mail: maslov@cardio-tomsk.ru;

Нарыжная Наталья Владимировна доктор мед. наук, вед. науч. сотр. НИИ кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр, e-mail: natalynar@yandex.ru;

Цибульников Сергей Юрьевич, канд. мед. наук, ст. науч. сотр., НИИ кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр, e-mail: tsibulnikov1986@mail.ru;

Воронков Никита Сергеевич, лаборант-исследователь, НИИ кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр, e-mail: shaman-49@mail.ru;

Бушов Юрий Валентинович, доктор биол. наук, проф., Томский государственный университет, e-mail: bushov@bio.tsu.ru