

РОЛЬ АКТИВНЫХ ФОРМ КИСЛОРОДА И РЕДОКС-ЧУВСТВИТЕЛЬНЫХ ПРОТЕИНКИНАЗ В ИНФАРКТ-ЛИМИТИРУЮЩЕМ ЭФФЕКТЕ ОПИОИДНОГО ПЕПТИДА ДЕЛЬТОРФИНА II ПРИ РЕПЕРФУЗИИ СЕРДЦА У КРЫС

Попов С.В.¹,
 Мухомедзянов А.В.¹,
 Сиротина М.¹,
 Курбатов Б.К.¹,
 Азев В.Н.²,
 Суфианова Г.З.³,
 Хлёсткина М.С.³,
 Маслов Л.Н.¹

¹ Научно-исследовательский институт кардиологии, ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а, Россия)

² Филиал ФГБНУ Института биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова Российской академии наук (142290, г. Пущино, просп. Науки, 6, Россия)

³ ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России (625023, г. Тюмень, ул. Одесская, 54, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
 Мухомедзянов Александр
 Валерьевич,
 e-mail: sasha_m91@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Обоснование. Смертность от острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST в кардиологических стационарах составляет от 4,5 до 7 %, и в последние годы этот показатель не снижается. Наиболее частой причиной гибели пациентов является кардиогенный шок, вероятность возникновения которого напрямую зависит от размера инфаркта. Вполне очевидно, что назрела настоятельная необходимость в создании препаратов, ограничивающих размер инфаркта и предотвращающих появление кардиогенного шока.

Цель исследования. Оценить роль активных форм кислорода и редокс-чувствительных протеинкиназ в инфаркт-лимитирующем эффекте опиоидного пептида дельторфина II при реперфузии сердца у крыс.

Материалы и методы. Коронароокклюзию (45 мин) и реперфузию (120 мин) воспроизводили у крыс, наркотизированных α-хлоралозой. Перед реперфузией животным вводили: селективный агонист δ₂-опиоидных рецепторов дельторфин II, «ловушку» гидроксильных радикалов 2-меркаптопропионил глицин (2-МППГ), «ловушку» супероксидных радикалов темпол, ингибитор протеинкиназы Cδ (ПКСδ) роттлерин, ингибитор PI3-киназы вортманнин, ингибитор ERK1/2 киназы PD98059.

Результаты. Дельторфин II способствовал двукратному уменьшению размера инфаркта. Инъекция крысам одного 2-МППГ, темпола, роттлерина, вортманнина, PD98059 не влияла на размер инфаркта. 2-МППГ и темпол не влияли на инфаркт-лимитирующий эффект дельторфина II. Роттлерин, вортманнин и PD98059 устраняли кардиопротекторный эффект дельторфина II.

Заключение. Инфаркт-лимитирующий эффект дельторфина II не зависит от продукции супероксидного радикала и гидроксильного радикала. Супероксидный радикал и гидроксильный радикал не играют существенной роли в реперфузионном повреждении сердца после коронароокклюзии (45 мин). ПКСδ, PI3-киназа и ERK1/2 киназа вовлечены в инфаркт-лимитирующий эффект дельторфина II при реперфузии миокарда.

Ключевые слова: сердце, ишемия, реперфузия, опиоидные рецепторы, активные формы кислорода, киназы

Для цитирования: Попов С.В., Мухомедзянов А.В., Сиротина М., Курбатов Б.К., Азев В.Н., Суфианова Г.З., Хлёсткина М.С., Маслов Л.Н. Роль активных форм кислорода и редокс-чувствительных протеинкиназ в инфаркт-лимитирующем эффекте опиоидного пептида дельторфина II при реперфузии сердца у крыс. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(2): 254-262. doi: 10.29413/ABS.2023-8.2.25

Статья поступила: 18.08.2022

Статья принята: 09.03.2023

Статья опубликована: 05.05.2023

THE ROLE OF REACTIVE OXYGEN SPECIES AND REDOX-SENSITIVE PROTEIN KINASES IN THE INFARCTION-LIMITING EFFECT OF OPIOID PEPTIDE DELTORPHIN II IN CARDIAC REPERFUSION IN RATS

Popov S.V.¹,
Mukhomedzyanov A.V.¹,
Sirotina M.¹,
Kurbatov B.K.¹,
Azev V.N.²,
Sufianova G.Z.³,
Khlestkina M.S.³,
Maslov L.N.¹

¹ Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Kievskaya str. 111A, Tomsk 634012, Russian Federation)

² Branch of Shemyakin – Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry, Russian Academy of Sciences (Nauki ave. 6, Pushchino 142290, Russian Federation)

³ Tyumen State Medical University (Odesskaya str. 54, Tyumen 625023, Russian Federation)

Corresponding author:

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

ABSTRACT

Background. Mortality from acute myocardial infarction with ST-segment elevation in cardiac hospitals ranges from 4.5 to 7 %, and these data has not decreased in recent years. The most common cause of death in patients is cardiogenic shock, the likelihood of which directly depends on infarct size. It is quite clear that there is an urgent need to create drugs to limit the size of infarction and prevent the occurrence of cardiogenic shock.

The aim. To evaluate the role of reactive oxygen species and redox-sensitive protein kinases in the infarction-limiting effect of opioid peptide deltorphin II in cardiac reperfusion in rats.

Materials and methods. Coronary occlusion (45 min) and reperfusion (120 min) were performed in rats anesthetized with α -chloralose. The selective δ_2 -opioid receptor agonist deltorphin II, a hydroxyl radical scavenger 2-mercaptopyrionyl glycine (2-MPG), a superoxide radical scavenger tempol, the protein kinase C δ (PKC δ) inhibitor rottlerin, the PI3-kinase inhibitor wortmannin, the inhibitor of ERK1/2 kinase PD98059 were injected before of reperfusion of the heart.

Results. Deltorphin II contributed to a two-fold decrease in infarction size. Injection of 2-MPG, tempol, rottlerin, wortmannin, PD98059 alone had no effect on infarction size in rats. 2-MPG and tempol did not affect the infarction-reducing effect of deltorphin II. Rottlerin, wortmannin, and PD98059 eliminated the cardioprotective effect of deltorphin II.

Conclusion. The infarction-reducing effect of deltorphin II does not depend on the production of superoxide radical and hydroxyl radical. Superoxide radical and hydroxyl radical do not play a significant role in reperfusion injury of the heart after coronary occlusion (45 min). PKC δ , PI3-kinase, and ERK1/2 kinase are involved in the infarction-limiting effect of deltorphin II in myocardial reperfusion.

Key words: heart, ischemia, reperfusion, opioid receptors, reactive oxygen species, kinases

For citation: Popov S.V., Mukhomedzyanov A.V., Sirotina M., Kurbatov B.K., Azev V.N., Sufianova G.Z., Khlestkina M.S., Maslov L.N. The role of reactive oxygen species and redox-sensitive protein kinases in the infarction-limiting effect of opioid peptide deltorphin II in cardiac reperfusion in rats. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(2): 254-262. doi: 10.29413/ABS.2023-8.2.25

Received: 18.08.2022
Accepted: 09.03.2023
Published: 05.05.2023

ВВЕДЕНИЕ

Смертность от острого инфаркта миокарда с подъёмом сегмента ST в кардиологических стационарах составляет от 4,5 до 7 %, и в последние годы этот показатель не снижается [1–3]. Наиболее частой причиной гибели пациентов является кардиогенный шок [4], вероятность возникновения которого напрямую зависит от размера инфаркта [5, 6]. Первичное чрескожное коронарное вмешательство обеспечивает почти 95%-ю реканализацию инфаркт-связанной коронарной артерии [7], однако, несмотря на это, пациенты умирают. Одной из причин смерти является реперфузионное повреждение сердца. Вполне очевидно, что назрела настоятельная необходимость в создании препаратов, способных ограничивать размер инфаркта и предотвращать появление кардиогенного шока.

Согласно нашим данным, опиоиды способны улучшать насосную функцию миокарда при реперфузии сердца [8]. Опиоидный пептид дельторфин II способен уменьшать размер инфаркта миокарда при внутривенном введении перед реперфузией [9]. Установлено, что инфаркт-лимитирующий эффект этого пептида связан с активацией периферических δ_2 -опиоидных рецепторов (ОР) [9]. Внутриклеточный сигнальный механизм кардиопротекторного эффекта дельторфина II оставался не изучен. Принято считать, что конечным эффектом инфаркт-лимитирующего эффекта пре- и посткондиционирования являются митохондриальные K^+ -каналы (мито K_{ATP} -каналы) [10, 11]. Мы обнаружили, что кардиопротекторный эффект дельторфина II не зависит от мито K_{ATP} -канала, а опосредуется активацией сарколеммального K_{ATP} -канала (сарк K_{ATP} -канала) [12]. Как внутриклеточный сигнал передаётся от δ_2 -ОР на сарк K_{ATP} -канал? Мы предположили, что на роль внутриклеточных мессенджеров, обеспечивающих повышение толерантности сердца к реперфузии, могут претендовать активные формы кислорода (АФК). На чём основывалась эта гипотеза?

В 80-е годы XX века господствовало мнение, что свободные радикалы и АФК играют исключительно негативную роль в реперфузионном повреждении сердца [13, 14]. Сейчас подобной точки зрения придерживаются некоторые исследователи [15–17]. В пользу этого мнения говорили данные о том, что продукция свободных радикалов в миокарде многократно возрастает в момент реперфузии по сравнению с предшествующим ишемическим периодом [18–20]. Эта точка зрения подкреплялась сведениями об инфаркт-лимитирующем эффекте антиоксидантов [21–23]. Однако в этих исследованиях антиоксиданты, как правило, использовались в высоких дозировках, позволяющих им взаимодействовать не только со свободными радикалами, но и с другими молекулами. Например, «ловушка» гидроксильных радикалов ($\cdot OH$) 2-меркаптопропил-глицин (2-МППГ; 20 мг/кг) [24, 25] в дозе 70 мг/кг внутривенно может взаимодействовать с пероксинитритом [26], а в дозе 100 мг/кг ограничивает размер инфаркта миокарда 2-МППГ [27]. Следовательно, кардиопротекторный эффект 2-МППГ может не зависеть от снижения уровня $\cdot OH$ в ткани миокарда.

В 90-е годы XX века постепенно формировалось мнение, что свободные радикалы и АФК могут не только повреждать, но и защищать миокард от патогенного действия ишемии и реперфузии. Было установлено, что 2-МППГ устраняет инфаркт-лимитирующий эффект ишемического preconditionирования [11]. Мы получили данные, что АФК играют ключевую роль в кардиопротекторном эффекте гипоксического preconditionирования [28]. Свободные радикалы и АФК играют роль сигнальных молекул, которые активируют редокс-чувствительные ферменты, прежде всего киназы [29]. Так, например, АФК повышают активность: протеинкиназы C (ПКС δ и ПКС ϵ), PI3-киназы, ERK1/2-киназы [29]. Эти киназы обеспечивают устойчивость сердца к ишемии и реперфузии [10]. Есть основания полагать, что на роль подобных активаторов киназ претендуют: $\cdot OH$, супероксидный радикал ($O_2^{\cdot -}$) и перекись водорода [29].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить роль активных форм кислорода и редокс-чувствительных протеинкиназ в инфаркт-лимитирующем эффекте опиоидного пептида дельторфина II при реперфузии сердца у крыс.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование было выполнено на 144 крысах-самцах линии Вистар массой 250–300 г. Все процедуры, связанные с содержанием и использованием животных, проводили с соблюдением директив Европарламента и Совета Европейского союза (2010/63/EU), регламентирующих использование животных в научных целях. Исследование одобрено этическим комитетом Научно-исследовательского института кардиологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (протокол № 207 от 23.12.2020).

Животных наркотизировали внутрибрюшинным введением α -хлоралозы (60 мг/кг, внутрибрюшинно; Sigma) и подключали к аппарату искусственной вентиляции легких «SAR-830 Series» (CWE Inc., США). Коронароокклюзию (45 мин) и реперфузию (120 мин) осуществляли по методу J.E. Schultz и соавт. [30]. Для этого проводили торакотомию на уровне 2–3-х рёбер и накладывали лигатуру на левую коронарную артерию на несколько миллиметров ниже её выхода из аорты. Спустя 45 минут ишемии лигатуру снимали для возобновления коронарного кровотока. Регистрация АД осуществлялась с помощью датчика давления SS13L (Biopac System Inc., Goleta, США), сопряжённого с аппаратом для электрофизиологических исследований MP35 (Biopac System Inc., Goleta, США). Измерение артериального давления проводили путём канюлирования правой сонной артерии с помощью датчика давления SS13L (Biopac System Inc., Goleta, США), сопряжённого с аппаратом для электрофизиологических исследований MP35 (Biopac System Inc., Goleta, США) и персональным компьютером. Данный прибор также использовался

для регистрации электрокардиограммы. После реперфузии сердце удаляли из грудной клетки и промывали ретроградно через аорту физиологическим раствором. Для определения зоны риска (ЗР) лигатуру вновь затягивали и миокард окрашивали струйно через аорту 5%-м перманганатом калия. Зоной риска принято называть миокард, подвергнутый ишемии-реперфузии. После промывки физиологическим раствором делали срезы сердца толщиной в 1 мм перпендикулярно к продольной оси с помощью слайсера HSRA001-1 (Zivic Instruments, США). Визуализацию зоны некроза от зоны риска осуществляли путём окрашивания 1%-м раствором 2,3,5-трифенил тетразолия хлорида в течение 30 минут при 37 °С. В основе метода лежит способность 2,3,5-трифенил тетразолия хлорида приобретать стойкую окраску при переходе из окисленного состояния в восстановленное под действием дегидрогеназ. Поскольку в погибших кардиомиоцитах отсутствовали дегидрогеназы, некротизированный миокард не окрашивался. После окончания окраски срезы помещали в 10%-й раствор формальдегида на 1 сутки. Срезы сканировали с обеих сторон сканером HP Scanjet G4050. Размер ЗР и зоны инфаркта (ЗИ) определяли компьютеризированным планиметрическим методом. Размер зоны инфаркта выражали в процентах от размера зоны гипоперфузии (зоны риска) как соотношение ЗИ/ЗР.

Блокаторы вводили внутривенно за 10 мин до реперфузии, а дельторфин II – за 5 мин до реперфузии. Каждая экспериментальная группа включала в себя по 12 особей. В группу контроля были включены животные, которым вводили физиологический раствор.

В эксперименте использовали следующие фармакологические агенты: селективный агонист δ_2 -ОР дельторфин II – в дозе 0,12 мг/кг [9]; «ловушку» гидроксильных радикалов 2-МППГ – в дозе 20 мг/кг [24]; «ловушку» супероксидных радикалов темпол – в дозе 30 мг/кг [31]; ингибитор протеинкиназы С δ (ПКС δ) роттлерин – в дозе 0,3 мг/кг [32]; ингибитор PI3-киназы вортманнин – в дозе 0,025 мг/кг [33]; ингибитор ERK1/2 киназы PD98059 – в дозе 0,5 мг/кг [34].

Дельторфин II, 2-МППГ и темпол растворяли в 0,9%-м NaCl, остальные ингибиторы растворяли в смеси DMSO/20%-м β -гидроксипропил-циклодекстрине (1:9). Как показали наши предварительные эксперименты, подобная смесь, которую вводили в дозе 1 мл/кг, не влияет на размер инфаркта.

Дельторфин II был приобретён в компании PolyPeptide Laboratories (США), 2-МППГ и роттлерин – в компании Sigma-Aldrich (США), темпол – в компании Tocris (Великобритания), вортманнин и PD98059 – в компании LCLabs Company (США).

ТАБЛИЦА 1
ПОКАЗАТЕЛИ ЧАСТОТЫ СЕРДЕЧНЫХ СОКРАЩЕНИЙ
(УД./МИН) И СИСТОЛИЧЕСКОГО АД (ММ РТ. СТ.)
У КРЫС ПРИ КОРОНАРООККЛЮЗИИ (45 МИН)
И РЕПЕРФУЗИИ (120 МИН), Ме [25%; 75%]

TABLE 1
HEART RATE (BEATS/MIN) AND SYSTOLIC BLOOD
PRESSURE (MMHG) IN RATS WITH CORONARY OCCLUSION
(45 MIN) AND REPERFUSION (120 MIN), Me [25%; 75%]

Группа	Перед ишемией	Перед реперфузией	Через 30 мин реперфузии	Через 2 ч реперфузии
Частоты сердечных сокращений				
Контроль	367 [363; 371]	360 [358; 369]	354 [347; 360]	346 [340; 351]
Дельторфин-II	364 [358; 369]	358 [353; 364]	352 [348; 355]	343 [338; 348]
2-МППГ	361 [358; 366]	357 [352; 361]	353 [349; 358]	342 [337; 346]
Темпол	356 [351; 362]	351 [347; 355]	347 [344; 352]	339 [334; 343]
Роттлерин	370 [364; 374]	365 [360; 369]	358 [352; 363]	350 [343; 356]
Вортманнин	360 [356; 365]	354 [349; 360]	350 [345; 354]	340 [334; 345]
PD98059	363 [359; 368]	356 [352; 359]	352 [346; 358]	345 [341; 351]
Систолическое артериальное давление				
Контроль	124 [121; 127]	121 [117; 125]	118 [113; 121]	114 [109; 118]
Дельторфин-II	121 [117; 125]	120 [118; 122]	116 [111; 119]	112 [107; 116]
2-МППГ	125 [122; 129]	122 [119; 126]	119 [114; 123]	115 [111; 119]
Темпол	120 [116; 124]	116 [113; 121]	113 [110; 117]	107 [105; 112]
Роттлерин	125 [123; 129]	122 [119; 124]	117 [113; 120]	111 [108; 115]
Вортманнин	126 [122; 130]	121 [119; 126]	117 [114; 122]	113 [110; 117]
PD98059	128 [124; 132]	124 [120; 128]	120 [116; 125]	114 [109; 118]

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакетов программы «Statistica 13.0» (StatSoft Inc., США). Полученные данные проверяли на нормальность распределения с помощью критерия Шапиро – Уилка; распределения, которые отличались от нормального, – по непараметрическому критерию Манна – Уитни. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$. Результаты всех экспериментов представлены в виде медианы и квартилей (Me [25%; 75%]).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Нами было установлено, что коронароокклюзия и реперфузия, а также селективный пептидный агонист δ_2 -ОР дельторфин II не влияют на показатели гемодинамики (табл. 1), что согласуется с опубликованными нами данными [9].

Роттлерин, вортманнин, PD98059, темпол, 2-МПП также не влияли на показатели гемодинамики у крыс с коронароокклюзией и реперфузией (табл. 1). Агонист δ_2 -ОР дельторфин II вызывал уменьшение размера инфаркта в два раза (рис. 1).

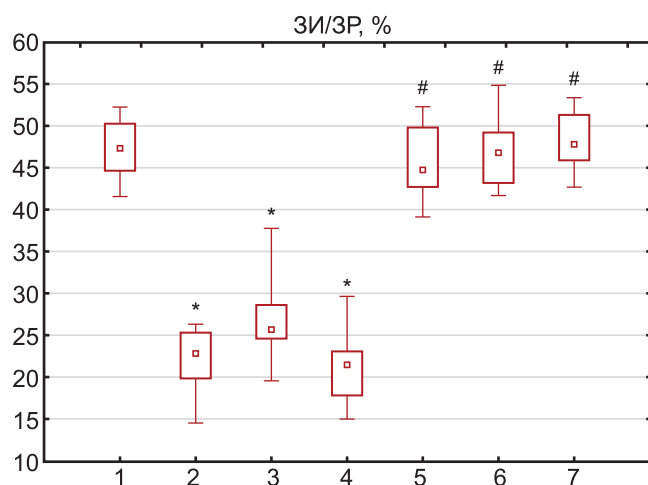


РИС. 1.

Роль активных форм кислорода, протеинкиназы C δ , PI3-киназы и ERK1/2 киназы в механизме кардиопротекторного эффекта дельторфина II (Me [25%; 75%]). Группы: 1 – контроль; 2 – дельторфин II; 3 – дельторфин II + 2-МПП; 4 – дельторфин II + темпол; 5 – дельторфин II + роттлерин; 6 – дельторфин II + вортманнин; 7 – дельторфин II + PD98059. * – $p < 0,05$ по сравнению с контролем; # – $p < 0,05$ по сравнению с дельторфином II

FIG. 1.

The role of reactive oxygen species, the protein kinase C δ , the PI3-kinase, and the ERK1/2 kinase in the mechanism of the cardioprotective effect of deltorphin II (Me [25%; 75%]). Groups: 1 – control; 2 – deltorphin II; 3 – deltorphin II + 2-MPP; 4 – deltorphin II + tempol; 5 – deltorphin II + rottlerin; 6 – deltorphin II + wortmannin; 7 – deltorphin II + PD98059. * – $p < 0.05$ vs control; # – $p < 0.05$ vs deltorphin II

Инъекция одного ингибитора ПКС δ роттлерина, ингибитора PI3-киназы или ингибитора ERK1/2-киназы PD98059 не влияла на размер инфаркта (рис. 2).

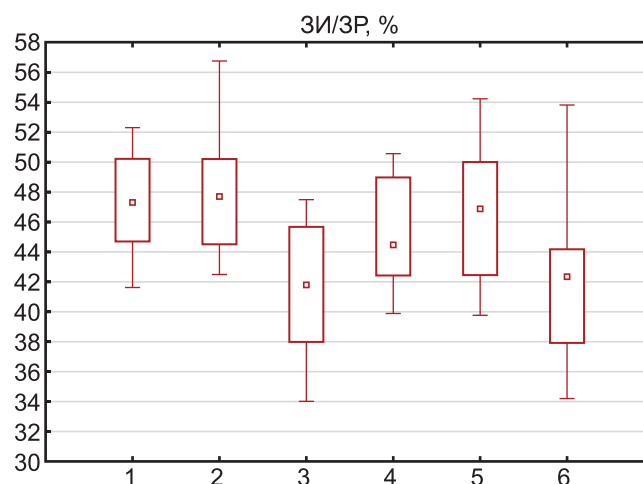


РИС. 2.

Влияние активных форм кислорода, ингибиторов протеинкиназы C δ , PI3-киназы и ERK1/2 киназы на индекс зона инфаркта/зона риска при 45-минутной коронароокклюзии и 120-минутной реперфузии (Me [25%; 75%]). Группы: 1 – контроль; 2 – 2-МПП; 3 – темпол; 4 – роттлерин; 5 – вортманнин; 6 – PD98059

FIG. 2.

The effect of reactive oxygen species, inhibitors the protein kinase C δ , the PI3-kinase, and the ERK1/2 kinase on infarction size as percentage of the area at risk after a 45-min ischemia and a 120-min reperfusion (Me [25%; 75%]). Groups: 1 – control; 2 – 2-MPP; 3 – tempol; 4 – rottlerin; 5 – wortmannin; 6 – PD98059

Следовательно, указанные киназы не участвуют в формировании инфаркта миокарда у крыс. Введение «ловушки» 'ОН 2-меркаптопропионил глицина или инъекция «ловушки» O $_2$ $^{\cdot-}$ темпола также не повлияли на формирование очага некроза при реперфузии сердца (рис. 2). Эти данные указывают на то, что 'ОН и O $_2$ $^{\cdot-}$ не участвуют в патогенезе реперфузионного повреждения сердца.

Мы предположили, что 'ОН и O $_2$ $^{\cdot-}$ не повреждают сердце, но могут повышать устойчивость сердца за счёт активации одной из изоформ протеинкиназы C. В кардиопротекторном эффекте агониста δ_2 -ОР могут участвовать PI3-киназа и ERK1/2-киназа. Действительно, ранее мы установили, что инфаркт-лимитирующий эффект дельторфина II связан с активацией протеинкиназ из группы C; ингибитор всех изоформ ПКС хелеритрин устранял кардиопротекторный эффект названного пептида [12]. Известно, что ПКС активируются АФК [29], поэтому были основания предполагать, что АФК участвуют в инфаркт-лимитирующем эффекте дельторфина II. Однако оказалось, что «ловушка» 'ОН 2-меркаптопропионил глицин или «ловушка» O $_2$ $^{\cdot-}$ темпол не повлияли на дельторфин-индуцированное повышение толе-

рантности сердца к реперфузии (рис. 1). Следовательно, O_2^- и $\cdot OH$ не участвуют в сигнальном механизме защитного действия дельторфина II. Возможно, что активатором ПКС и других редокс-чувствительных киназ является перекись водорода, которая участвует во внутриклеточной и межклеточной сигнализации [29].

Протеинкиназа C, PI3-киназа и ERK1/2-киназа участвуют в инфаркт-лимитирующем эффекте ишемического пре- и посткондиционирования [10, 11]. Эти сведения позволили нам предположить, что указанные киназы вовлечены в кардиопротекторный эффект дельторфина II. Действительно, оказалось, что селективный ингибитор ПКСБ ротлерин полностью устраняет инфаркт-лимитирующий эффект названного пептида (рис. 1). После ингибирования PI3-киназы вортманнином нам не удалось выявить инфаркт-лимитирующий эффект дельторфина II (рис. 1). После блокады ERK1/2-киназы препаратом PD98059 мы не зафиксировали кардиопротекторное действие агониста δ_2 -ОР (рис. 1). Представленные данные согласуются с распространённой точкой зрения о важной роли протеинкиназы C, PI3-киназы и ERK1/2-киназы в обеспечении толерантности сердца к действию ишемии и реперфузии [10, 11].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные данные свидетельствуют о том, что O_2^- и $\cdot OH$ не участвуют в патогенезе реперфузионного повреждения сердца после 45-минутной коронароокклюзии. Эти свободные радикалы не являются внутриклеточными мессенджерами, опосредующими кардиопротекторный эффект дельторфина II. В формировании дельторфин-индуцированного повышения толерантности сердца к патогенному действию реперфузии важную роль играют ПКСБ, PI3-киназа и ERK1/2-киназа. Активация названных киназ под действием дельторфина II происходит без участия O_2^- и $\cdot OH$.

Финансирование исследования

В работе было использовано оборудование Центра коллективного пользования «Медицинская геномика» ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук». Работа выполнена при поддержке РНФ (грант № 22-15-00048). Исследования с темпомом выполнялись в рамках государственного задания 122020300042-4.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Menees DS, Peterson ED, Wang Y, Curtis JP, Messenger JC, Rumsfeld JS, et al. Door-to-balloon time and mortality among patients undergoing primary PCI. *N Engl J Med*. 2013; 369(10): 901-909. doi: 10.1056/NEJMoa1208200

2. Fabris E, Kilic S, Schellings DAAM, Ten Berg JM, Kennedy MW, van Houwelingen KG, et al. Long-term mortality and pre-hospital tirofiban treatment in patients with ST elevation myocardial infarction. *Heart*. 2017; 103(19): 1515-1520. doi: 10.1136/heartjnl-2017-311181

3. Olier I, Sirker A, Hildick-Smith DJR, Kinnaird T, Ludman P, de Belder MA, et al. British Cardiovascular Intervention Society and the National Institute for Cardiovascular Outcomes Research. Association of different antiplatelet therapies with mortality after primary percutaneous coronary intervention. Association of different antiplatelet therapies with mortality after primary percutaneous coronary intervention. *Heart*. 2018; 104(20): 1683-1690. doi: 10.1136/heartjnl-2017-312366

4. Basi MB, Lemor A, Gorgis S, Taylor AM, Tehrani B, Truesdell AG, et al. National Cardiogenic Shock Initiative Investigators. Vasopressors independently associated with mortality in acute myocardial infarction and cardiogenic shock. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2022; 99(3): 650-657. doi: 10.1002/ccd.29895

5. Liakopoulos OJ, Schlachtenberger G, Wendt D, Choi YH, Slottosch I, Welp H, et al. Early clinical outcomes of surgical myocardial revascularization for acute coronary syndromes complicated by cardiogenic shock: A report from the North-Rhine-Westphalia Surgical Myocardial Infarction Registry. *J Am Heart Assoc*. 2019; 8(10): e012049. doi: 10.1161/JAHA.119.012049

6. Braile-Sternieri MCVB, Mustafa EM, Ferreira VRR, Braile Sabino S, Braile Sternieri G, Buffulin de Faria LA, et al. Main considerations of cardiogenic shock and its predictors: Systematic review. *Cardiol Res*. 2018; 9(2): 75-82. doi: 10.14740/cr715w

7. McCartney PJ, Berry C. Redefining successful primary PCI. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2019; 20(2): 133-135. doi: 10.1093/ehjci/jej159

8. Mukhomedzyanov AV, Zhuk VV, Maslov LN, Shipunov AI, Andrienko OS, Gadirov RM. Cardioprotective effect of opioids, derivatives of amide N-methyl-2-(piperidin-1-yl)cyclohexyl-1-amine, under conditions of ischemia/reperfusion of the heart. *Bull Exp Biol Med*. 2021; 170(6): 710-713. doi: 10.1007/s10517-021-05138-y

9. Maslov LN, Mukhomedzyanov AV, Tsubulnikov SY, Suleiman MS, Khaliulin I, Oeltgen PR. Activation of peripheral δ_2 -opioid receptor prevents reperfusion heart injury. *Eur J Pharmacol*. 2021; 907: 174302. doi: 10.1016/j.ejphar.2021.174302

10. Heusch G. Molecular basis of cardioprotection: signal transduction in ischemic pre-, post-, and remote conditioning. *Circ Res*. 2015; 116(4): 674-699. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.305348

11. Yellon DM, Downey JM. Preconditioning the myocardium: from cellular physiology to clinical cardiology. *Physiol Rev*. 2003; 83(4): 1113-1151. doi: 10.1152/physrev.00009.2003

12. Mukhomedzyanov AV, Popov SV, Maslov LN. δ_2 -opioid receptors as a target in designing new cardioprotective drugs: the role of protein kinase C, AMPK, and sarcolemmal K_{ATP} channels. *Bull Exp Biol Med*. 2022; 173(1): 33-36. doi: 10.1007/s10517-022-05487-2

13. Меерсон Ф.З. Патогенез и предупреждение стрессорных и ишемических повреждений сердца. М.: Медицина; 1984.

14. Биленко М.В. Ишемические и реперфузионные повреждения органов. М.: Медицина; 1989.

15. Matsushima S, Tsutsui H, Sadoshima J. Physiological and pathological functions of NADPH oxidases during myocardial ischemia-reperfusion. *Trends Cardiovasc Med*. 2014; 24(5): 202-205. doi: 10.1016/j.tcm.2014.03.003

16. Frangogiannis NG. Pathophysiology of myocardial infarction. *Compr Physiol*. 2015; 5(4): 1841-1875. doi: 10.1002/cphy.c150006
17. Granger DN, Kvietys PR. Reperfusion injury and reactive oxygen species: The evolution of a concept. *Redox Biol*. 2015; 6: 524-551. doi: 10.1016/j.redox.2015.08.020
18. Garlick PB, Davies MJ, Hearse DJ, Slater TF. Direct detection of free radicals in the perfused rat heart using electron spin resonance spectroscopy. *Circ Res*. 1987; 61(5): 757-760. doi: 10.1161/01.res.61.5.757
19. Zweier JL, Rayburn BK, Flaherty JT, Weisfeldt ML. Recombinant superoxide dismutase reduces oxygen free radical concentrations in perfused myocardium. *J Clin Invest*. 1987; 80(6): 1728-1734. doi: 10.1172/JCI113264
20. Bolli R, Patel BS, Jeroudi MO, Lai EK, McCay PB. Demonstration of free radical generation in "stunned" myocardium of intact dogs with the use of the spin trap alpha phenyl N-tert-butyl nitron. *J Clin Invest*. 1988; 82(2): 476-485. doi: 10.1172/JCI113621
21. Näslund U, Häggmark S, Johansson G, Marklund SL, Reiz S, Oberg A. Superoxide dismutase and catalase reduce infarct size in a porcine myocardial occlusion-reperfusion model. *J Mol Cell Cardiol*. 1986; 18(10): 1077-1084. doi: 10.1016/s0022-2828(86)80294-2
22. Myers ML, Bolli R, Lekich RF, Hartley CJ, Roberts R. N-2-mercaptopropionylglycine improves recovery of myocardial function after reversible regional ischemia. *J Am Coll Cardiol*. 1986; 8(5): 1161-1168. doi: 10.1016/s0735-1097(86)80396-5
23. Bolli R, Zhu WX, Hartley CJ, Michael LH, Repine JE, Hess ML, et al. Attenuation of dysfunction in the postischemic 'stunned' myocardium by dimethylthiourea. *Circulation*. 1987; 76(2): 458-468. doi: 10.1161/01.cir.76.2.458
24. Tsutsumi YM, Yokoyama T, Horikawa Y, Roth DM, Patel HH. Reactive oxygen species trigger ischemic and pharmacological postconditioning: *In vivo* and *in vitro* characterization. *Life Sci*. 2007; 81(15): 1223-1227. doi: 10.1016/j.lfs.2007.08.031
25. Bolli R, Jeroudi MO, Patel BS, Aruoma OI, Halliwell B, Lai EK, et al. Marked reduction of free radical generation and contractile dysfunction by antioxidant therapy begun at the time of reperfusion. Evidence that myocardial "stunning" is a manifestation of reperfusion injury. *Circ Res*. 1989; 65(3): 607-622. doi: 10.1161/01.res.65.3.607
26. Tang XL, Takano H, Rizvi A, Turrens JF, Qiu Y, Wu WJ, et al. Oxidant species trigger late preconditioning against myocardial stunning in conscious rabbits. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2002; 282(1): H281-H291. doi: 10.1152/ajpheart.2002.282.1.H281
27. Sekili S, McCay PB, Li XY, Zughaib M, Sun JZ, Tang L, et al. Direct evidence that the hydroxyl radical plays a pathogenetic role in myocardial "stunning" in the conscious dog and demonstration that stunning can be markedly attenuated without subsequent adverse effects. *Circ Res*. 1993; 73(4): 705-723. doi: 10.1161/01.res.73.4.705
28. Семенов А.С., Нарыжная Н.В., Сиротина М.А., Маслов Л.Н. Роль активных форм кислорода в инфаркт-лимитирующем эффекте гипоксического preconditionирования. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2021; 20(2): 87-91. doi: 10.24884/1682-6655-2021-20-2-87-91
29. Krylatov AV, Maslov LN, Voronkov NS, Boshchenko AA, Popov SV, Gomez L, et al. Reactive oxygen species as intracellular signaling molecules in the cardiovascular system. *Curr Cardiol Rev*. 2018; 14(4): 290-300. doi: 10.2174/1573403X14666180702152436

30. Schultz JE, Hsu AK, Gross GJJ. Ischemic preconditioning and morphine-induced cardioprotection involve the delta (δ)-opioid receptor in the intact rat heart. *Mol Cell Cardiol*. 1997; 29(8): 2187-2195. doi: 10.1006/jmcc.1997.0454
31. Pinar N, Kaplan M, Özgür T, Özcan O. Ameliorating effects of tempol on methotrexate-induced liver injury in rats. *Biomed Pharmacother*. 2018; 102: 758-764. doi: 10.1016/j.biopha.2018.03.147
32. Zatta AJ, Kin H, Lee G, Wang N, Jiang R, Lust R, et al. Infarct-sparing effect of myocardial postconditioning is dependent on protein kinase C signaling. *Cardiovasc Res*. 2006; 70: 315-334. doi: 10.1016/j.cardiores.2005.11.030
33. Fettiplace MR, Kowal K, Ripper R, Young A, Lis K, Rubinstein I, et al. Insulin signaling in bupivacaine-induced cardiac toxicity: Sensitization during recovery and potentiation by lipid emulsion. *Anesthesiology*. 2016; 124: 428-442. doi: 10.1097/aln.0000000000000974
34. Lasley RD, Keith BJ, Kristo G, Yoshimura Y, Mentzer RM Jr. Delayed adenosine A1 receptor preconditioning in rat myocardium is MAPK dependent but iNOS independent. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2005; 289: H785-H791. doi: 10.1152/ajpheart.01008.2004

REFERENCES

1. Menees DS, Peterson ED, Wang Y, Curtis JP, Messenger JC, Rumsfeld JS, et al. Door-to-balloon time and mortality among patients undergoing primary PCI. *N Engl J Med*. 2013; 369(10): 901-909. doi: 10.1056/NEJMoa1208200
2. Fabris E, Kilic S, Schellings DAAM, Ten Berg JM, Kennedy MW, van Houwelingen KG, et al. Long-term mortality and pre-hospital tirofiban treatment in patients with ST elevation myocardial infarction. *Heart*. 2017; 103(19): 1515-1520. doi: 10.1136/heartjnl-2017-311181
3. Olier I, Sirker A, Hildick-Smith DJR, Kinnaird T, Ludman P, de Belder MA, et al. British Cardiovascular Intervention Society and the National Institute for Cardiovascular Outcomes Research. Association of different antiplatelet therapies with mortality after primary percutaneous coronary intervention. Association of different antiplatelet therapies with mortality after primary percutaneous coronary intervention. *Heart*. 2018; 104(20): 1683-1690. doi: 10.1136/heartjnl-2017-312366
4. Basi MB, Lemor A, Gorgis S, Taylor AM, Tehrani B, Truesdell AG, et al. National Cardiogenic Shock Initiative Investigators. Vasopressors independently associated with mortality in acute myocardial infarction and cardiogenic shock. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2022; 99(3): 650-657. doi: 10.1002/ccd.29895
5. Liakopoulos OJ, Schlachtenberger G, Wendt D, Choi YH, Slottosch I, Welp H, et al. Early clinical outcomes of surgical myocardial revascularization for acute coronary syndromes complicated by cardiogenic shock: A report from the North-Rhine-Westphalia Surgical Myocardial Infarction Registry. *J Am Heart Assoc*. 2019; 8(10): e012049. doi: 10.1161/JAHA.119.012049
6. Braile-Sternieri MCVB, Mustafa EM, Ferreira VRR, Braile Sabino S, Braile Sternieri G, Buffulin de Faria LA, et al. Main considerations of cardiogenic shock and its predictors: Systematic review. *Cardiol Res*. 2018; 9(2): 75-82. doi: 10.14740/cr715w
7. McCartney PJ, Berry C. Redefining successful primary PCI. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2019; 20(2): 133-135. doi: 10.1093/ehjci/ey159

8. Mukhomedzyanov AV, Zhuk VV, Maslov LN, Shipunov AI, Andrienko OS, Gadirov RM. Cardioprotective effect of opioids, derivatives of amide N-methyl-2-(piperidin-1-yl)cyclohexyl-1-amine, under conditions of ischemia/reperfusion of the heart. *Bull Exp Biol Med.* 2021; 170(6): 710-713. doi: 10.1007/s10517-021-05138-y
9. Maslov LN, Mukhomedzyanov AV, Tsibulnikov SY, Suleiman MS, Khaliulin I, Oeltgen PR. Activation of peripheral δ_2 -opioid receptor prevents reperfusion heart injury. *Eur J Pharmacol.* 2021; 907: 174302. doi: 10.1016/j.ejphar.2021.174302
10. Heusch G. Molecular basis of cardioprotection: signal transduction in ischemic pre-, post-, and remote conditioning. *Circ Res.* 2015; 116(4): 674-699. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.305348
11. Yellon DM, Downey JM. Preconditioning the myocardium: from cellular physiology to clinical cardiology. *Physiol Rev.* 2003; 83(4): 1113-1151. doi: 10.1152/physrev.00009.20.03
12. Mukhomedzyanov AV, Popov SV, Maslov LN. δ_2 -opioid receptors as a target in designing new cardioprotective drugs: the role of protein kinase C, AMPK, and sarcolemmal K_{ATP} channels. *Bull Exp Biol Med.* 2022; 173(1): 33-36. doi: 10.1007/s10517-022-05487-2
13. Meyerson FZ. *Pathogenesis and prevention of stress and ischemic heart damage.* Moscow: Meditsina; 1984. (In Russ.).
14. Bilenko MV. *Ischemic and reperfusion injuries of organs.* Moscow: Meditsina; 1989. (In Russ.).
15. Matsushima S, Tsutsui H, Sadoshima J. Physiological and pathological functions of NADPH oxidases during myocardial ischemia-reperfusion. *Trends Cardiovasc Med.* 2014; 24(5): 202-205. doi: 10.1016/j.tcm.2014.03.003
16. Frangogiannis NG. Pathophysiology of myocardial infarction. *Compr Physiol.* 2015; 5(4): 1841-1875. doi: 10.1002/cphy.c150006
17. Granger DN, Kvietys PR. Reperfusion injury and reactive oxygen species: The evolution of a concept. *Redox Biol.* 2015; 6: 524-551. doi: 10.1016/j.redox.2015.08.020
18. Garlick PB, Davies MJ, Hearse DJ, Slater TF. Direct detection of free radicals in the reperfused rat heart using electron spin resonance spectroscopy. *Circ Res.* 1987; 61(5): 757-760. doi: 10.1161/01.res.61.5.757
19. Zweier JL, Rayburn BK, Flaherty JT, Weisfeldt ML. Recombinant superoxide dismutase reduces oxygen free radical concentrations in reperfused myocardium. *J Clin Invest.* 1987; 80(6): 1728-1734. doi: 10.1172/JCI113264
20. Bolli R, Patel BS, Jeroudi MO, Lai EK, McCay PB. Demonstration of free radical generation in "stunned" myocardium of intact dogs with the use of the spin trap alpha phenyl N-tert-butyl nitron. *J Clin Invest.* 1988; 82(2): 476-485. doi: 10.1172/JCI113621
21. Näslund U, Häggmark S, Johansson G, Marklund SL, Reiz S, Oberg A. Superoxide dismutase and catalase reduce infarct size in a porcine myocardial occlusion-reperfusion model. *J Mol Cell Cardiol.* 1986; 18(10): 1077-1084. doi: 10.1016/s0022-2828(86)80294-2
22. Myers ML, Bolli R, Lekich RF, Hartley CJ, Roberts R. N-2-mercaptopropionylglycine improves recovery of myocardial function after reversible regional ischemia. *J Am Coll Cardiol.* 1986; 8(5): 1161-1168. doi: 10.1016/s0735-1097(86)80396-5
23. Bolli R, Zhu WX, Hartley CJ, Michael LH, Repine JE, Hess ML, et al. Attenuation of dysfunction in the postischemic 'stunned' myocardium by dimethylthiourea. *Circulation.* 1987; 76(2): 458-468. doi: 10.1161/01.cir.76.2.458
24. Tsutsumi YM, Yokoyama T, Horikawa Y, Roth DM, Patel HH. Reactive oxygen species trigger ischemic and pharmacological postconditioning: *In vivo* and *in vitro* characterization. *Life Sci.* 2007; 81(15): 1223-1227. doi: 10.1016/j.lfs.2007.08.031
25. Bolli R, Jeroudi MO, Patel BS, Aruoma OI, Halliwell B, Lai EK, et al. Marked reduction of free radical generation and contractile dysfunction by antioxidant therapy begun at the time of reperfusion. Evidence that myocardial "stunning" is a manifestation of reperfusion injury. *Circ Res.* 1989; 65(3): 607-622. doi: 10.1161/01.res.65.3.607
26. Tang XL, Takano H, Rizvi A, Turrens JF, Qiu Y, Wu WJ, et al. Oxidant species trigger late preconditioning against myocardial stunning in conscious rabbits. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2002; 282(1): H281-H291. doi: 10.1152/ajpheart.2002.282.1.H281
27. Sekili S, McCay PB, Li XY, Zughaib M, Sun JZ, Tang L, et al. Direct evidence that the hydroxyl radical plays a pathogenetic role in myocardial "stunning" in the conscious dog and demonstration that stunning can be markedly attenuated without subsequent adverse effects. *Circ Res.* 1993; 73(4): 705-723. doi: 10.1161/01.res.73.4.705
28. Sementsov AS, Naryzhnaya NV, Sirotina MA, Maslov LN. The role of reactive oxygen species in the infarct-limiting effect of hypoxic preconditioning. *Regional Blood Circulation and Microcirculation.* 2021; 20(2): 87-91. (In Russ.). doi: 10.24884/1682-6655-2021-20-2-87-91
29. Krylatov AV, Maslov LN, Voronkov NS, Boshchenko AA, Popov SV, Gomez L, et al. Reactive oxygen species as intracellular signaling molecules in the cardiovascular system. *Curr Cardiol Rev.* 2018; 14(4): 290-300. doi: 10.2174/1573403X14666180702152436
30. Schultz JEJ, Hsu AK, Gross GJJ. Ischemic preconditioning and morphine-induced cardioprotection involve the delta (δ)-opioid receptor in the intact rat heart. *Mol Cell Cardiol.* 1997; 29(8): 2187-2195. doi: 10.1006/jmcc.1997.0454
31. Pinar N, Kaplan M, Özgür T, Özcan O. Ameliorating effects of tempol on methotrexate-induced liver injury in rats. *Biomed Pharmacother.* 2018; 102: 758-764. doi: 10.1016/j.biopha.2018.03.147
32. Zatta AJ, Kin H, Lee G, Wang N, Jiang R, Lust R, et al. Infarct-sparing effect of myocardial postconditioning is dependent on protein kinase C signaling. *Cardiovasc Res.* 2006; 70: 315-334. doi: 10.1016/j.cardiores.2005.11.030
33. Fettiplace MR, Kowal K, Ripper R, Young A, Lis K, Rubinstein I, et al. Insulin signaling in bupivacaine-induced cardiac toxicity: Sensitization during recovery and potentiation by lipid emulsion. *Anesthesiology.* 2016; 124: 428-442. doi: 10.1097/aln.0000000000000974
34. Lasley RD, Keith BJ, Kristo G, Yoshimura Y, Mentzer RM Jr. Delayed adenosine A1 receptor preconditioning in rat myocardium is MAPK dependent but iNOS independent. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2005; 289: H785-H791. doi: 10.1152/ajpheart.01008.2004

Сведения об авторах

Попов Сергей Валентинович – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, директор, Научно-исследовательский институт кардиологии, ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», e-mail: psv@cardio-tomsk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9050-4493>

Мухомедзянов Александр Валерьевич – кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории экспериментальной кардиологии, Научно-исследовательский институт кардиологии, ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», e-mail: sasha_m91@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1808-556X>

Сиротина Мария – младший научный сотрудник лаборатории экспериментальной кардиологии, Научно-исследовательский институт кардиологии, ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», e-mail: sirotina_maria@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4502-0836>

Курбатов Борис Константинович – младший научный сотрудник лаборатории экспериментальной кардиологии, Научно-исследовательский институт кардиологии, ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», e-mail: bobersanker@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-9603-822X>

Азев Вячеслав Николаевич – кандидат химических наук, старший научный сотрудник, Филиал ФГБУН Института биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова Российской академии наук, e-mail: viatcheslav.azev@bibch.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3275-4811>

Суфианова Галина Зиновьевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой фармакологии, ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: sufianova@tyumsmu.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1291-0661>

Хлесткина Мария Сергеевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакологии, ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: hlestkina@tyumsmu.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5966-8916>

Маслов Леонид Николаевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией экспериментальной кардиологии, Научно-исследовательский институт кардиологии, ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», e-mail: maslov@cardio-tomsk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6020-1598>

Information about the authors

Sergey V. Popov – Dr. Sc. (Med.), Professor, Academician of RAS, Director, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, e-mail: psv@cardio-tomsk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9050-4493>

Alexander V. Mukhomedyanov – Cand. Sc. (Med.), Research Officer at the Laboratory of Experimental Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, e-mail: sasha_m91@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1808-556X>

Maria Sirotina – Junior Research Officer at the Laboratory of Experimental Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, e-mail: sirotina_maria@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4502-0836>

Boris K. Kurbatov – Junior Research Officer at the Laboratory of Experimental Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, e-mail: bobersanker@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-9603-822X>

Viatcheslav N. Azev – Cand. Sc. (Chem.), Senior Research Officer, Branch of Shemyakin – Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry, Russian Academy of Sciences, e-mail: viatcheslav.azev@bibch.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3275-4811>

Galina Z. Sufianova – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Pharmacology, Tyumen State Medical University, e-mail: sufianova@tyumsmu.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1291-0661>

Maria S. Hlestkina – Cand. Sc. (Med.), Associate Professor at the Department of Pharmacology, Tyumen State Medical University, e-mail: hlestkina@tyumsmu.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5966-8916>

Leonid N. Maslov – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Laboratory of Experimental Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, e-mail: maslov@cardio-tomsk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6020-1598>