

ISSN 1814-6023 (Print)

ISSN 2524-2350 (Online)

УДК 616.127-005.8:616.153

<https://doi.org/10.29235/1814-6023-2022-19-1-38-47>

Поступила в редакцию 14.09.2021

Received 14.09.2021

**Н. В. Нарыжная¹, С. В. Логвинов^{1,2}, Б. К. Курбатов¹, А. В. Мухомедзянов¹,
М. А. Сиротина¹, С. Н. Чепелев³, Ф. И. Висмонт³, Л. Н. Маслов¹**

¹Научно-исследовательский институт кардиологии

Томского национального исследовательского медицинского центра РАН, Томск, Российская Федерация

²Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Российская Федерация

³Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДИСТАНТНОГО ИШЕМИЧЕСКОГО ПОСТКОНДИЦИОНИРОВАНИЯ МИОКАРДА У КРЫС С ИНДУЦИРОВАННЫМ МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ ЗАВИСИТ ОТ УРОВНЯ ЛЕПТИНА

Аннотация. Дистантное посткондиционирование (ДПост) имеет большой терапевтический потенциал в плане защиты миокарда при ишемии-реперфузии. При этом при наличии у пациента метаболических нарушений клиническое применение кондиционирующих воздействий ограничено.

Цель настоящей работы – оценить влияние индуцированного метаболического синдрома (иMetС) на инфаркт-лимитирующий эффект дистантного ишемического посткондиционирования у крыс и изучить механизмы этого влияния.

Исследование проведено на крысах линии Вистар. Для индуцирования метаболического синдрома (MetС) крыс содержали на высокоуглеводной высокожировой диете. Критериями развития MetС считали увеличение массы животного, объема абдоминального жира, развитие артериальной гипертензии, гиперхолестеринемии, гиперлептинемии, гипергликемии, повышение содержания триглицеридов в сыворотке крови, развитие состояния инсулинорезистентности по значимому повышению индекса Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance (НОМА-IR) и нарушение толерантности к глюкозе. Всем животным моделировали 45-минутную коронароокклюзию и 120-минутную реперфузию.

ДПост приводило к двукратному сокращению размера инфаркта у крыс с интактным метаболизмом ($p < 0,0001$), в то время как у крыс с иMetС уменьшение размера инфаркта при ДПост составило 25 % ($p = 0,00003$), что было значимо ниже, чем у животных без иMetС ($p < 0,0001$). Выявлена прямая корреляционная зависимость размера инфаркта при ДПост от содержания лептина в сыворотке крови крыс с иMetС.

Анализ полученных данных позволяет сделать предположение о том, что снижение эффективности ДПост у крыс с индуцированным диетой MetС зависит от содержания лептина в крови.

Ключевые слова: дистантное посткондиционирование, метаболический синдром, миокард, ишемия, реперфузия, артериальное давление, лептин, глюкоза, триглицериды, инсулин

Для цитирования: Эффективность дистантного ишемического посткондиционирования миокарда у крыс с индуцированным метаболическим синдромом зависит от уровня лептина / Н. В. Нарыжная [и др.] // Вест. Нац. акад. наук Беларуси. Сер. мед. наук. – 2022. – Т. 19, № 1. – С. 38–47. <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2022-19-1-38-47>

**Natalia V. Naryzhnaya¹, Sergey V. Logvinov^{1,2}, Boris K. Kurbatov¹, Alexandr V. Mukhomedzyanov¹,
Maria A. Sirotina¹, Sergey N. Chepelev³, Frantishek I. Vismont³, Leonid N. Maslov¹**

¹Cardiology Research Institute of Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences,
Tomsk, Russian Federation

²Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

³Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

THE EFFICIENCY OF REMOTE ISCHEMIC POSTCONDITIONING OF THE MYOCARDIUM IN RATS WITH INDUCED METABOLIC SYNDROME DEPENDS ON THE LEPTIN LEVEL

Abstract. Remote postconditioning (RPost) has a great therapeutic potential for protecting the myocardium during ischemia-reperfusion in clinical practice. At the same time, an important problem limiting the use of conditioning effects in the clinic is the presence of metabolic disorders in the patient. The aim of this work was to assess the effect of induced metabolic syndrome (iMetS) on the efficacy of the infarct-limiting effect of remote ischemic postconditioning (RPost) in rats and to study the mechanisms of this effect.

The study was carried out on Wistar rats. MetS was induced by high-carbohydrate high-fat diet. Criteria of metabolic syndrome were an increase in the weight of animals, abdominal fat volume, the development of arterial hypertension, hypercholesterolemia, an increase in triglycerides in serum, hyperleptinemia, hyperglycemia, the development of a state of insulin resistance by a significant increase in the Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance (HOMA-IR) index and glucose tolerance. All animals were subjected to 45 min coronary occlusion and 120 min reperfusion.

RPost led to a twofold reduction of infarct size in rats with intact metabolism ($p < 0.0001$), while in rats with iMetS a decrease in infarct size during RPost was 25 % ($p = 0.00003$), which was significantly lower than in animals without iMetC ($p < 0.0001$). A direct correlation was found between of infarct size during RPost and the serum leptin level of rats with iMetC.

The presented data suggested that a decrease in the efficiency of remote postconditioning in rats with diet-induced metabolic syndrome depends on leptin content in blood.

Keywords: distant postconditioning, metabolic syndrome, myocardium, ischemia, reperfusion, arterial pressure, leptin, glucose, triacyl glyceride, insulin

For citation: Naryzhnaya N. V., Logvinov S. V., Kurbatov B. K., Mukhomedzyanov A. V., Sirotina M. A., Chepelev S. N., Vismont F. I., Maslov L. N. The efficiency of remote ischemic postconditioning of the myocardium in rats with induced metabolic syndrome depends on the leptin level. *Vestsi Natsyyanal' nai akademii navuk Belarusi. Seriya meditsinskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2022, vol. 19, no. 1, pp. 38–47 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2022-19-1-38-47>

Введение. Несмотря на значительные успехи современной кардиологии и снижение смертности от острого инфаркта миокарда, ишемическое и реперфузионное повреждение миокарда является основной причиной смерти пациентов и развития жизнеугрожающих осложнений при этом состоянии [1]. В настоящее время единственным эффективным методом лечения острого инфаркта миокарда является реканализация инфаркт-связанной коронарной артерии, что достигается с помощью тромболизиса или чрескожного коронарного вмешательства. При этом реперфузия миокарда при проведении фармакологической или хирургической реваскуляризации вносит существенный вклад в его повреждение [2]. Вместе с тем в клинической практике отсутствуют препараты, способные с высокой эффективностью предупредить возникновение реперфузионных повреждений.

Существующие стратегии защиты сердца от повреждения при ишемии и реперфузии, называемые кондиционированием, основаны на стимулировании механизмов неспецифической адаптационной защиты миокарда. Это методики локального кондиционирования миокарда, которые включают одно или несколько коротких циклов краткосрочной ишемии и реперфузии до ишемического события (ишемического прекондиционирования, ИПре) или в начале реперфузии (ишемическое посткондиционирование) [3], и методы дистантного кондиционирования, которые воспроизводятся ишемией удаленного органа (например, конечности) до или после острой ишемии миокарда [4]. Наибольший терапевтический потенциал для клинической практики представляет феномен дистантного посткондиционирования (ДПост) [5]. Так, снижение размера инфаркта при экспериментальной коронароокклюзии-реперфузии под влиянием ДПост достигает 50 % [6]. Основным преимуществом ДПост по сравнению с локальным является его малая инвазивность, отсутствие риска аритмий, эффективность и простота воспроизведения [5].

Вместе с тем трансляция экспериментальных результатов в клиническую практику требует изучения эффективности этих воздействий в условиях, приближенных к реальным. Существенной проблемой, ограничивающей применение кондиционирующих воздействий, является наличие у пациента метаболических нарушений, таких как гиперлипидемия, гипергликемия, которые в совокупности с артериальной гипертонией, инсулинорезистентностью и рядом других факторов составляют симптомокомплекс, называемый в современной медицине метаболическим синдромом (MetC). Наличие MetC (как всех его факторов в совокупности, так и каждого в отдельности) увеличивает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и смертности от них [7]. При применении ДПост как эффективной кардиозащитной стратегии важно определить, оказывает ли ДПост инфаркт-лимитирующий эффект при наличии MetC, который часто сопутствует ишемической болезни сердца. В последние годы широко исследуется эффективность разного рода кондиционирующих воздействий при диабете и MetC, однако данные об этом противоречивы. Было показано, что сопутствующие заболевания (в частности, сахарный диабет, гиперлипидемия) изменяют кардиозащитные эффекты различных кондиционирующих стимулов [8, 9]; ИПре и посткондиционирование, осуществляемые путем пережатия коронарной артерии до или после периода ишемии, не эффективны при гиперлипидемии, гипергликемии или гиперхолестеринемии [3, 10]; гипергликемия ухудшает кардиопroteкцию с помощью дистантного прекондиционирования [11]. У мышей со стрептозотоцин-индуцированным диабетом не наблюдается инфаркт-лимитирующего эффекта ДПост [9]. В клиническом исследовании Verouhis с соавт. [12] не обнаружена эффективность прекондиционирования у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. Важно

отметить, что более чем у половины включенных в исследование имели место дислипидемия, гипергликемия или подтвержденный сахарный диабет [12]. Однако некоторые исследования показывают, что у мышей линии ObOb (сахарный диабет второго типа) и линии DKO (MetC) инфаркт-лимитирующий эффект ишемического посткондиционирования практически такой же, как у обычных мышей [13]. Эффективность ДПост при MetC, вызванном высококалорийной диетой, ранее не исследована. Работы, в которых сопоставлялась бы выраженность метаболических нарушений с эффективностью ДПост, ранее не проводились.

Цель настоящей работы – оценить влияние индуцированного метаболического синдрома на эффективность дистантного ишемического посткондиционирования у крыс и изучить механизмы этого влияния.

Материалы и методы исследования. Исследование проведено на 37 крысах линии Вистар. При работе с животными руководствовались требованиями приказа от 12 августа 1977 г. № 755 «О мерах по дальнейшему совершенствованию организационных форм работы с использованием экспериментальных животных» и приказа № 742 от 13.11.84 «Об утверждении Правил проведения работ с использованием экспериментальных животных», а также Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации. Исследование одобрено локальным этическим комитетом (протокол № 201 от 30 июня 2020 г.).

Животные были разделены на две группы. Исходные массы крыс обеих групп были равны, отклонение от средней массы в группе составляло не более 10 %. Крыс первой группы содержали на стандартной для лабораторных животных диете со свободным доступе к питьевой воде. Животные второй группы (индуцированный MetC – иMetC) получали в течение 90 сут высокоуглеводную высокожировую диету (ВУВЖД) и 20 %-ный раствор фруктозы вместо питьевой воды. Состав корма для ВУВЖД (%): белки – 16, жиры – 21, углеводы – 46 (в том числе фруктоза – 17), холестерин – 0,125, холиевая кислота – 0,5 [14]. После окончания ВУВЖД животных содержали в течение 1 недели на стандартной диете и обычной питьевой воде, чтобы исключить осмотический компонент повышения артериального давления из-за потребления фруктозы. Критериями развития MetC считали увеличение массы животного, объема абдоминального жира, содержания триглицеридов в сыворотке крови, развитие артериальной гипертензии, гиперхолестеринемии, гипергликемии, формирование инсулинорезистентности по значимому повышению индекса Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance (НОМА-IR) и нарушение толерантности к глюкозе. Измерение давления проводили неинвазивным методом объемной плетизмографии на хвосте с помощью прибора MP35 с приставкой для измерения давления NIBP200A (Biopac System Inc., Goleta, США). Глюкозотолерантный тест (ГТТ) проводили стандартным методом: внутривенно вводили 2 г/кг глюкозы в виде 20 %-ного водного раствора, затем через 15, 30, 60, 90, 120 мин производили забор проб крови из ранки на кончике хвоста и с помощью наборов «Глюкоза-Ново В-8054», «Вектор-бест» (Россия) определяли в них содержание глюкозы. Вычисляли площадь под кривой (AUC).

Инфаркт-лимитирующий эффект ДПост исследовали на модели 45-минутной коронароокклюзии и 120-минутной реперфузии *in vivo*. Животные были наркотизированы α -хлоралозой (60 мг/кг) и подключены к аппарату искусственной вентиляции легких SAR-830/P (CWE, Inc., Ardmore, PA19003, США). Животным проводили торакотомию на уровне 2–3-го ребер и перевязывали левую коронарную артерию на несколько миллиметров ниже ее выхода из аорты [15]. Через 45 мин после начала ишемии проводили снятие лигатуры и возобновление коронарного кровотока. Продолжительность следующей за этим реперфузии составляла 120 мин.

ДПост моделировали путем наложения жгутов на задние конечности в области тазобедренного сустава сразу после восстановления коронарного кровотока. Время ишемии и реперфузии для каждой фазы составляло по 5 мин. Протокол исследования ДПост включал три цикла ишемии-реперфузии.

После окончания реперфузии забранные из наружной сонной артерии образцы крови центрифугировали при 3000 об/мин, а отобранную сыворотку крови хранили при -70 °С до определения. Миокард извлекали из грудной клетки и промывали через аорту физиологическим раствором. Для выявления зоны риска лигатуру, наложенную ранее на левую коронарную артерию, вновь за-

тягивали и в аорту вводили 5 %-ный раствор перманганата калия. Таким образом, участок миокарда, не подвергшийся ишемии, прокрашивался, а непрокрашенный участок миокарда являлся зоной риска. После ополаскивания миокарда физиологическим раствором правый и левый желудочки разделяли и взвешивали, левый желудочек рассекали на срезы толщиной 2 мм параллельно оси сердца, которые окрашивали 1 %-ным раствором 2,3,5-трифенилтетразолия 30 мин при 37 °С. Срезы фиксировали в течение 1 сут в 10 %-ном растворе нейтрального формалина и сканировали (Scanjet G2710). Размер зоны некроза и зоны риска (гипоперфузии) определяли планиметрически с помощью программы Ellipse 2.02 (ViDiTo, Чешская республика) [15]. Величину инфаркта выражали в процентах от размера зоны риска. Образцы печени отсекали и замораживали в жидком азоте для определения уровня триглицеридов.

Уровни глюкозы, триацилглицеридов, холестерина в сыворотке крови оценивали ферментативным колориметрическим методом с помощью наборов В-8054, В-8322 и В-8069, «Вектор-бест» (Новосибирск, Россия). Инсулин и лептин определяли иммуноферментным методом с помощью наборов ab100578 (Abcam) и SEA084Ra (Cloud-Clone). Образцы измеряли, используя микропланшетный ридер Infinite 200 PRO (Tecan GmbH, Зальцбург, Австрия). Гомеостатическую модель оценки инсулинорезистентности (НОМА-IR) рассчитывали как соотношение инсулин-глюкоза/22,5.

Статистическую обработку данных проводили с использованием программы Statistica 13.0 (StatSoft, Inc.). Полученные данные прошли проверку на согласие распределения с нормальным законом с помощью критериев Колмогорова–Смирнова (с поправкой Лиллиефорса) и критерия Шапиро–Уилка. Данные, соответствующие нормальному распределению, представлены в виде среднего \pm стандартная ошибка среднего ($M \pm SEM$); при распределении, отличающемся от нормального, – в виде медианы, нижнего и верхнего квартилей (Me (25 %; 75 %)). Проверку на гомогенность дисперсий проводили с использованием критерия Левене. При сравнении нескольких независимых выборок количественных данных использовали two-way ANOVA с последующим применением апостериорного критерия (поправки Бонферрони). Корреляционные взаимосвязи между параметрами исследовали с применением коэффициента Спирмена. Пороговое значение достигнутого уровня значимости p было принято равным 0,05.

Работа выполнена с помощью Центра коллективного пользования «Медицинская геномика».

Результаты исследования. Содержание крыс на ВУВЖД приводило к увеличению массы тела и массы абдоминального жира по сравнению с аналогичными показателями у животных соответствующего возраста в контрольной группе (табл. 1). В сыворотке крови наблюдали возрастание содержания глюкозы, общего холестерина, триглицеридов, инсулина, лептина (табл. 1). Расчет НОМА-IR показал значительное увеличение этого показателя в результате ВУВЖД, а глюкозотолерантный тест – увеличение показателя AUC (табл. 1). У крыс после ВУВЖД выявлено

Таблица 1. Показатели формирования метаболического синдрома при ВУВЖД ($M \pm SEM$)

Table 1. Indicators of the formation of the metabolic syndrome in the case of a high-fat and high-carbohydrate diet ($M \pm SEM$)

Параметр	Контроль ($n = 11$)	Индукцированный метаболический синдром ($n = 15$)	p
Масса, г	430,3 \pm 5,3	481,2 \pm 12,4	0,017
Масса абдоминального жира, г	8,32 \pm 1,12	16,46 \pm 1,55	0,0016
Инсулин, пМоль/л	14,1 \pm 1,03	17,48 \pm 1,51	0,113249
Глюкоза, мМоль/л	5,32 \pm 0,14	6,61 \pm 0,21	0,000204
НОМА-IR	3,33 \pm 0,25	5,21 \pm 0,56	0,0021
ГТТ (AUC)	452 \pm 10	570 \pm 8	0,003
Кортикостерон, нМоль/л	393,83 \pm 6,14	513,2 \pm 18,66	0,000021
Холестерин, мМоль/л	2,84 \pm 0,12	5,45 \pm 0,17	0,000020
Триглицериды, мМоль/л	1,23 \pm 0,16	2,09 \pm 0,13	0,001054
Лептин, нг/мл	1,85 \pm 0,2	4,41 \pm 0,4	0,000122

Примечание. Здесь и в табл. 2: p – значимость различий между группами (U -критерий Манна–Уитни). НОМА-IR – Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance, гомеостатическая модель оценки инсулинорезистентности; ГТТ (AUC) – глюкозотолерантный тест (площадь под кривой); ВУВЖД – высокоуглеводная высокожировая диета.

Таблица 2. Влияние индуцированного метаболического синдрома на артериальное давление у крыс, Ме (25 %; 75 %)

Table 2. Effect of the induced metabolic syndrome on the blood pressure in rats, Me (25 %; 75 %)

Параметр	Контроль (n = 11)	Индукцированный метаболический синдром (n = 15)	p
Систолическое давление	120 (112; 125)	137,5 (132,2; 141,4)	0,000000
Диастолическое давление	78 (72; 80)	92 (88,3; 94,8)	0,000000

повышение артериального давления (табл. 2). Полученные результаты позволяют рассматривать ВУВЖД как адекватную модель МетС. При этом возрастание кортикостерона можно рассматривать как показатель умеренного стресса (см. табл. 1).

Моделирование коронароокклюзии и реперфузии в контрольной группе крыс приводило к формированию инфаркта миокарда, размер которого составлял 43 % от размера зоны риска (рис. 1). Проведение перед началом реперфузии процедуры ДПост привело к сокращению размера инфаркта при тех же параметрах коронароокклюзии-реперфузии в 2 раза. Экспериментальный МетС не повлиял на размер инфаркта у крыс, не подвергнутых посткондиционированию. При моделировании ДПост у крыс с иМетС размер инфаркта оказался на 20 % ниже ($p = 0,0003$), чем у контрольных крыс, и на 25 % ниже ($p = 0,00003$), чем у животных с иМетС без ДПост. При этом размер инфаркта при моделировании ДПост в группе крыс с иМетС превышал этот показатель у крыс группы ДПост без иМетС (рис. 1).

Непараметрический корреляционный анализ выявил прямую зависимость размера инфаркта при ДПост от содержания лептина в сыворотке крови крыс с иМетС (рис. 2). Следует отметить, что связь размера инфаркта с уровнем лептина наблюдали только в этой экспериментальной группе.

Корреляционных связей между размером инфаркта и параметрами нарушения углеводного и липидного обмена не выявлено.

Обсуждение. В нашем исследовании для моделирования состояния, близкого к МетС, животных содержали на ВУВЖД, что приводило к ожирению, повышению артериального давления, нарушению липидного и углеводного обмена, гиперлептинемии. Согласно общепринятым кри-

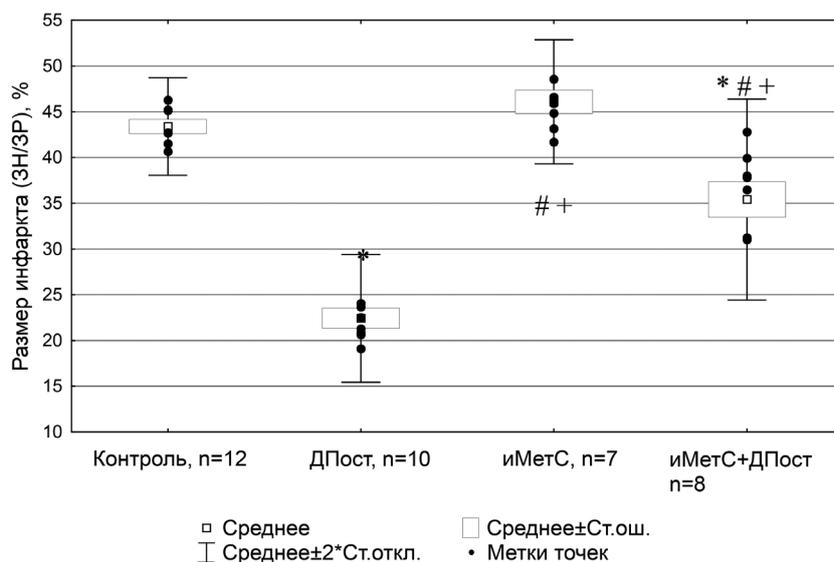


Рис. 1. Влияние индуцированного метаболического синдрома (иМетС) на инфаркт-лимитирующий эффект дистантного ишемического посткондиционирования (ДПост) миокарда у крыс. Значимость различий:

* – относительно контрольной группы, # – относительно ДПост, «+» – относительно иМетС, $p < 0,001$ (two way ANOVA с последующим апостериорным тестом Бонферрони)

Fig. 1. Influence of the induced metabolic syndrome on the infarct-limiting effect of remote ischemic postconditioning of the myocardium in rats. Significance of differences: * – relative to the control group, # – relative to distant postconditioning, “+” – relative to the induced metabolic syndrome, $p < 0.001$ (two way ANOVA followed by a posterior Bonferroni test)

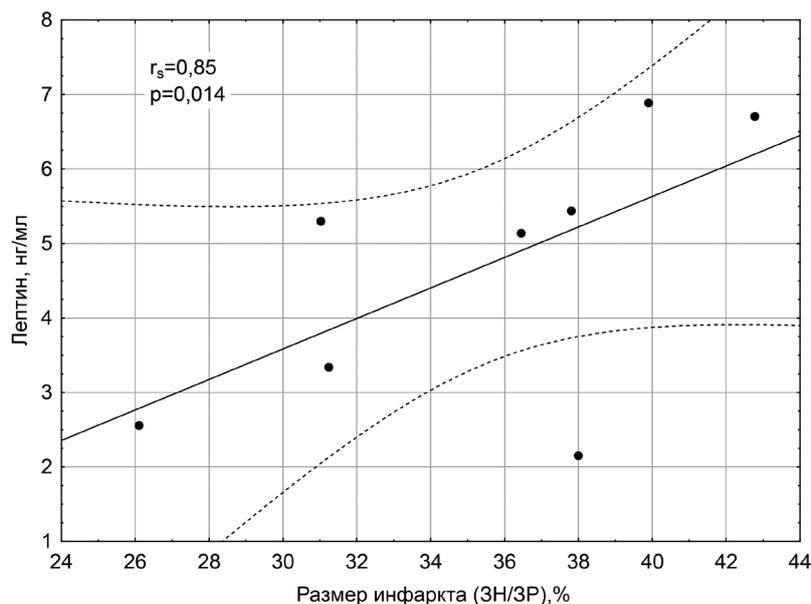


Рис. 2. Выраженность инфаркт-лимитирующего эффекта дистантного посткондиционирования в зависимости от содержания лептина в сыворотке крови крыс с индуцированным метаболическим синдромом. r_s – коэффициент корреляции Спирмена

Fig. 2. Dependence of the severity of the infarct-limiting effect of remote postconditioning on the leptin content in the blood serum of rats with induced metabolic syndrome. r_s – Spearman correlation coefficient

териям, состояние соответствовало MetC [16]. При этом отмечалось вызванное диетой возрастание уровня кортикостерона, что можно рассматривать в качестве умеренного стресса.

В настоящее время данные относительно влияния метаболических нарушений на чувствительность миокарда к ишемии/реперфузии противоречивы: часть исследователей отмечают увеличение размера инфаркта при гипергликемии и диабете [17], однако в литературе имеются сведения как о снижении размера инфаркта [18], так и об отсутствии таких изменений [3]. Результаты наших исследований показали, что содержание крыс на ВУВЖД не влияет на размер инфаркта.

При этом размер инфаркта не зависел от выраженности гипергликемии, нарушения толерантности к глюкозе, степени инсулинорезистентности или гиперлипидемии.

Согласно полученным нами результатам, инфаркт-лимитирующая эффективность ДПост у крыс при индуцированном MetC в 2 раза ниже, чем у контрольных животных. Полученные данные согласуются с известными фактами об отсутствии или снижении выраженности кондиционирующих воздействий у крыс после высококалорийной диеты [18, 19]. Кроме того, развитие кардиопротекторного эффекта ИПре предупреждают генетическая предрасположенность к ожирению у крыс линии Zucker obese rats [20] или db/db [21] или диабет второго типа (Goto-Kakizaki), ожирения при котором не наблюдается [20]. Известно, что отсроченное прекондиционирование не эффективно у мышей в случае диабета второго типа и генетически обусловленного MetC (у DKO или ob/ob mice) [22].

В качестве механизмов, определяющих несостоятельность защитных эффектов кондиционирующих воздействий, рассматриваются нарушение функционирования внутриклеточных киназных систем защиты [3, 18], ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [22] и инсулинорезистентность миокарда, обусловленная в том числе эндокринным влиянием жировой ткани [23].

Известно, что лептин и лептинорезистентность сопряжены с развитием ожирения и обуславливают его связь с развитием кардиоваскулярной патологии [24]. Наше исследование показало более чем двукратное возрастание уровня лептина у крыс с иMetC. Гиперлептинемия наблюдается не только у животных с генетически обусловленным ожирением [21], но и у крыс с ожирением, развивающимся вследствие высококалорийной диеты [25]. Так, J. S. Russell с соавт. (2019) обнаружили, что ВУВЖД вызывает у мышей изменения, сходные с наблюдаемыми в нашем исследовании (гипергликемия, дислипидемия, повышение лептина, снижение толерантности к глюкозе).

При этом эффективность ИПре миокарда была снижена. Однако авторы не проводили анализ взаимосвязи уровня лептина и эффективности ИПре.

В нашей работе выявлена прямая корреляционная связь уровня лептина и размера инфаркта у крыс с иМетС при моделировании ДПост. Таким образом, можно предположить, что высокий уровень лептина при метаболических нарушениях препятствует формированию защитного действия ДПост.

В качестве механизма связи лептина с выраженностью кардиопротекции при ДПост можно предположить его влияние на активность внутриклеточных киназ, реализующих эффекты ДПост. Так, выявлено, что наличие лептина приводит к активации (фосфорилированию) p38 MAPK [26] – одного из ферментов, через ингибирование которого реализуется эффект фармакологического и ишемического посткондиционирования [27].

С другой стороны, низкую эффективность ДПост при иМетС можно объяснить лептинорезистентностью – состоянием, характерным для МС и обусловленным функциональной несостоятельностью лептинового рецептора [28]. Так, выявлено, что индуцированный высокожировой диетой иМетС приводит к снижению экспрессии белка лептинового рецептора и к уменьшению сократительного ответа кардиомиоцита на лептин [29]. При этом следует отметить, что введение лептина животным без метаболических нарушений перед моделированием коронароокклюзии приводит к снижению размера инфаркта [30]. Можно предположить, что внутриклеточные механизмы, активируемые лептином, опосредуют кардиопротекцию при кондиционировании, а в условиях лептинорезистентности этот механизм не эффективен. Однако эта гипотеза нуждается в подтверждении.

Заключение. Полученные данные позволяют предположить, что снижение эффективности ДПост у крыс с индуцированным диетой МетС зависит от содержания лептина. Однако для подтверждения взаимосвязи уровня лептина, резистентности к нему и снижением эффективности ДПост требуется проведение дополнительных исследований. Применение ДПост у пациентов с острым нарушением коронарного кровообращения должно быть скорректировано при наличии гиперлептинемии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Благодарности. Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (грант 22-45-02005). Исследования с лептином проводились в рамках государственного задания АААА-А15-115120910024-0.

Acknowledgements. This study was supported by the Russian Science Foundation (grant 22-45-02005). The leptin studies were carried out within the framework of the state assignments АААА-А15-115120910024-0.

Список использованных источников

1. Braunwald, E. The war against heart failure: the Lancet lecture / E. Braunwald // *Lancet*. – 2015. – Vol. 385, N 9970. – P. 812–824. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61889-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61889-4)
2. The mitochondrial permeability transition pore and its role in myocardial ischemia reperfusion injury / S. B. Ong [et al.] // *J. Mol. Cell. Cardiol.* – 2015. – Vol. 78. – P. 23–34. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2014.11.005>
3. Effect of hyperglycaemia and diabetes on acute myocardial ischaemia–reperfusion injury and cardioprotection by ischaemic conditioning protocols / C. Penna [et al.] // *Br. J. Pharmacol.* – 2020. – Vol. 177, N 23. – P. 5312–5335. <https://doi.org/10.1111/bph.14993>
4. Remote ischaemic pre- and delayed postconditioning – similar degree of cardioprotection but distinct mechanisms / M. Basalay [et al.] // *Exp. Physiol.* – 2012. – Vol. 97, N 8. – P. 908–917. <https://doi.org/10.1113/expphysiol.2012.064923>
5. Vinten-Johansen, J. The science and clinical translation of remote postconditioning / J. Vinten-Johansen, W. J. Shi // *J. Cardiovasc. Med.* – 2013. – Vol. 14, N 3. – P. 206–213. <https://doi.org/10.2459/JCM.0b013e32835cecc6>
6. Inhibition of myocardial injury by ischemic postconditioning during reperfusion: comparison with ischemic preconditioning / Z. Q. Zhao [et al.] // *Am. J. Physiol. Circ. Physiol.* – 2003. – Vol. 285, N 2. – P. H579–H588. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.01064.2002>
7. Molecular mechanisms of obesity-linked cardiac dysfunction: an up-date on current knowledge / J. Gutiérrez-Cuevas [et al.] // *Cells*. – 2021. – Vol. 10, N 3. – P. 629. <https://doi.org/10.3390/cells10030629>
8. Postconditioning fails to reduce the infarct sizes in hearts from rats with metabolic syndrome: role of glycogen synthase kinase 3beta / C. Reußner [et al.] // *J. Mol. Cell. Cardiol.* – 2006. – Vol. 40, N 6. – Art. 970. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2006.03.150>
9. Autophagy is involved in the cardioprotection effect of remote limb ischemic postconditioning on myocardial ischemia/reperfusion injury in normal mice, but not diabetic mice / Z. Han [et al.] // *PLoS ONE*. – 2014. – Vol. 9, N 1. – P. e86838. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0086838>
10. Hyperlipidaemia and cardioprotection: Animal models for translational studies / I. Andreadou [et al.] // *Br. J. Pharmacol.* – 2020. – Vol. 177, N 23. – P. 5287–5311. <https://doi.org/10.1111/bph.14931>

11. Acute hyperglycemia abolishes cardioprotection by remote ischemic preconditioning / T. Baranyai [et al.] // *Cardiovasc. Diabet.* – 2015. – Vol. 14. – Art. 151. <https://doi.org/10.1186/s12933-015-0313-1>
12. Long-term effect of remote ischemic conditioning on infarct size and clinical outcomes in patients with anterior ST-elevation myocardial infarction / D. Verouhis [et al.] // *Catheter. Cardiovasc. Interv.* – 2021. – Vol. 97, N 3. – P. 386–392. <https://doi.org/10.1002/ccd.28760>
13. Diabetes mellitus and the metabolic syndrome do not abolish, but might reduce, the cardioprotective effect of ischemic postconditioning / W. Oosterlinck [et al.] // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2013. – Vol. 145, N 6. – P. 1595–1602. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2013.02.016>
14. High carbohydrate high fat diet induces the production of connective tissue growth factors, increased blood pressure, and changes in the aortic wall in aged rats / N. Naryzhnaya [et al.] // *FASEB J.* – 2021. – Vol. 35, N S1. <https://doi.org/10.1096/fasebj.2021.35.S1.05125>
15. Cardioprotective effect of chronic hypoxia is blunted by concomitant hypercapnia / J. Neckář [et al.] // *Physiol. Res.* – 2003. – Vol. 52, N 2. – P. 171–175.
16. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015 / M. N. Forouzanfar [et al.] // *Lancet.* – 2016. – Vol. 388, N 10053. – P. 1659–724. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31679-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31679-8)
17. Acute hyperglycaemia enhances oxidative stress and aggravates myocardial ischaemia/reperfusion injury: role of thioredoxin-interacting protein / H. Su [et al.] // *J. Cell. Mol. Med.* – 2013. – Vol. 17, N 1. – P. 181–191. <https://doi.org/10.1111/j.1582-4934.2012.01661.x>
18. Long-chain free fatty acids inhibit ischaemic preconditioning of the isolated rat heart / A. Lochner [et al.] // *Mol. Cell. Biochem.* – 2020. – Vol. 473, N 1–2. – P. 111–132. <https://doi.org/10.1007/s11010-020-03812-9>
19. Myocardial susceptibility to ischaemia/reperfusion in obesity: a re-evaluation of the effects of age / I. Webster [et al.] // *BMC Physiol.* – 2017. – Vol. 17, N 1. – Art. 3. <https://doi.org/10.1186/s12899-017-0030-y>
20. Ischaemic preconditioning does not protect the heart in obese and lean animal models of type 2 diabetes / S. B. Kristiansen [et al.] // *Diabetologia.* – 2004. – Vol. 47, N 10. – P. 1716–1721. <https://doi.org/10.1007/s00125-004-1514-4>
21. Zhu, S. G. Type 2 diabetic obese db/db mice are refractory to myocardial ischaemic post-conditioning *in vivo*: potential role for Hsp20, F1-ATPase δ and Echs1 / S. G. Zhu, L. Xi, R. C. Kukreja // *J. Cell. Mol. Med.* – 2012. – Vol. 16, N 4. – P. 950–958. <https://doi.org/10.1111/j.1582-4934.2011.01376.x>
22. Angiotensin-converting enzyme inhibition and food restriction restore delayed preconditioning in diabetic mice / G. van der Mieren [et al.] // *Cardiovasc. Diabetol.* – 2013. – Vol. 12, N 1. – P. 36. <https://doi.org/10.1186/1475-2840-12-36>
23. Hypertrophic adipocyte-derived exosomal mir-802-5p contributes to insulin resistance in cardiac myocytes through targeting HSP60 / Z. Wen [et al.] // *Obesity.* – 2020. – Vol. 28, N 10. – P. 1932–1940. <https://doi.org/10.1002/oby.22932>
24. Adipokines: new potential therapeutic target for obesity and metabolic, rheumatic, and cardiovascular diseases / L. Recinella [et al.] // *Front Physiol.* – 2020. – Vol. 11. – P. 578966. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.578966/full>
25. Chronic type 2 but not type 1 diabetes impairs myocardial ischaemic tolerance and preconditioning in C57Bl/6 mice / J. S. Russell [et al.] // *Exp. Physiol.* – 2019. – Vol. 104, N 12. – P. 1868–1880. <https://doi.org/10.1113/EP088024>
26. Leptin regulates MMP-2, TIMP-1 and collagen synthesis via p38 MAPK in HL-1 murine cardiomyocytes / K. Schram [et al.] // *Cell. Mol. Biol. Lett.* – 2010. – Vol. 15, N 4. – P. 551–563. <https://doi.org/10.2478/s11658-010-0027-z/html>
27. Postconditioning attenuates cardiomyocyte apoptosis via inhibition of JNK and p38 mitogen-activated protein kinase signaling pathways / H. Y. Sun [et al.] // *Apoptosis.* – 2006. – Vol. 11, N 9. – P. 1583–1593. <https://doi.org/10.1007/s10495-006-9037-8>
28. Leptin and obesity: role and clinical implication / M. Obradovic [et al.] // *Front Endocrinol. (Lausanne).* – 2021. – Vol. 12. – Art. 585887. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.585887>
29. High-fat diet-induced obesity leads to resistance to leptin-induced cardiomyocyte contractile response / J. Ren [et al.] // *Obesity.* – 2008. – Vol. 16, N 11. – P. 2417–2423. <https://doi.org/10.1038/oby.2008.38>
30. Xu, T. Amelioration of myocardial ischemia/reperfusion injury by leptin pretreatment and ischemic preconditioning in mouse / T.-T. Xu, S.-P. Liu, X.-S. Wang // *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue.* – 2010. – Vol. 22, N 2. – P. 105–108.

References

1. Braunwald E. The war against heart failure: the Lancet lecture. *Lancet*, 2015, vol. 385, no. 9970, pp. 812–824. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61889-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61889-4)
2. Ong S. B., Samangouei P., Kalkhoran S. B., Hausenloy D. J. The mitochondrial permeability transition pore and its role in myocardial ischemia reperfusion injury. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 2015, vol. 78, pp. 23–34. <https://doi.org/10.1016/j.jmcc.2014.11.005>
3. Penna C., Andreadou I., Aragno M., Beauloye C., Bertrand L., Lazou A. [et al.]. Effect of hyperglycaemia and diabetes on acute myocardial ischaemia-reperfusion injury and cardioprotection by ischaemic conditioning protocols. *British Journal of Pharmacology*, 2020, vol. 177, no. 23, pp. 5312–5335. <https://doi.org/10.1111/bph.14993>
4. Basalay M., Barsukevich V., Mastitskaya S., Mrochek A., Pernow J., Sjöquist P. O., Ackland G. L., Gourine A. V., Gourine A. Remote ischaemic pre- and delayed postconditioning – similar degree of cardioprotection but distinct mechanisms. *Experimental Physiology*, 2012, vol. 97, no. 8, pp. 908–917. <https://doi.org/10.1113/expphysiol.2012.064923>
5. Vinten-Johansen J., Shi W. The science and clinical translation of remote postconditioning. *Journal of Cardiovascular Medicine (Hagerstown)*, 2013, vol. 14, no. 3, pp. 206–213. <https://doi.org/10.2459/JCM.0b013e32835cecc6>

6. Zhao Z. Q., Corvera J. S., Halkos M. E., Kerendi F., Wang N. P., Guyton R. A., Vinten-Johansen J. Inhibition of myocardial injury by ischemic postconditioning during reperfusion: comparison with ischemic preconditioning. *American Journal of Physiology Heart and Circulatory Physiology*, 2003, vol. 285, no. 2, pp. H579–H588. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.01064.2002>
7. Gutiérrez-Cuevas J., Sandoval-Rodríguez A., Meza-Ríos A., Monroy-Ramírez H. C., Galicia-Moreno M., García-Bañuelos J., Santos A., Armendariz-Borunda J. Molecular mechanisms of obesity-linked cardiac dysfunction: an up-date on current knowledge. *Cells*, 2021, vol. 10, no. 3, p. 629. <https://doi.org/10.3390/cells10030629>
8. Reußner C., Klötting I., Strasser R. H., Weinbrenner C. Postconditioning fails to reduce the infarct sizes in hearts from rats with metabolic syndrome: role of glycogen synthase kinase 3beta. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 2006, vol. 40, no. 6, art. 970. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2006.03.150>
9. Han Z., Cao J., Song D., Tian L., Chen K., Wang Y., Gao L., Yin Z., Fan Y., Wang C. Autophagy is involved in the cardioprotection effect of remote limb ischemic postconditioning on myocardial ischemia/reperfusion injury in normal mice, but not diabetic mice. *PLoS ONE*, 2014, vol. 9, no. 1, p. e86838. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0086838>
10. Andreadou I., Schulz R., Badimon L., Adameová A., Kleinbongard P., Lecour S. [et al.]. Hyperlipidaemia and cardioprotection: animal models for translational studies. *British Journal of Pharmacology*, 2020, vol. 177, no. 23, pp. 5287–5311. <https://doi.org/10.1111/bph.14931>
11. Baranyai T., Nagy C. T., Koncsos G., Onódi Z., Károlyi-Szabó M., Makkos A., Varga Z. V., Ferdinandy P., Giricz Z. Acute hyperglycemia abolishes cardioprotection by remote ischemic preconditioning. *Cardiovascular Diabetology*, 2015, vol. 14, art. 151. <https://doi.org/10.1186/s12933-015-0313-1>
12. Verouhis D., Sörensson P., Gourine A., Henareh L., Persson J., Saleh N. [et al.]. Long-term effect of remote ischemic conditioning on infarct size and clinical outcomes in patients with anterior ST-elevation myocardial infarction. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*, 2021, vol. 97, no. 3, pp. 386–392. <https://doi.org/10.1002/ccd.28760>
13. Oosterlinck W., Dresselaers T., Geldhof V., Nevelsteen I., Janssens S., Himmelreich U., Herijgers P. Diabetes mellitus and the metabolic syndrome do not abolish, but might reduce, the cardioprotective effect of ischemic postconditioning. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 2013, vol. 145, no. 6, pp. 1595–1602. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2013.02.016>
14. Naryzhnaya N., Kurbatov B., Gorbunov A., Derkachev I., Logvinov S., Birulina J., Maslov L. High carbohydrate high fat diet induces the production of connective tissue growth factors, increased blood pressure, and changes in the aortic wall in aged rats. *FASEB Journal*, 2021, vol. 35, no. S1. <https://doi.org/10.1096/fasebj.2021.35.S1.05125>
15. Neckár J., Szárszoi O., Herget J., Ostádal B., Kolár F. Cardioprotective effect of chronic hypoxia is blunted by concomitant hypercapnia. *Physiological Research*, 2003, vol. 52, no. 2, pp. 171–175.
16. GBD 2015 Risk Factors Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*, 2016, vol. 388, no. 10053, pp. 1659–724. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31679-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31679-8)
17. Su H., Ji L., Xing W., Zhang W., Zhou H., Qian X., Wang X., Gao F., Sun X., Zhang H. Acute hyperglycaemia enhances oxidative stress and aggravates myocardial ischaemia/reperfusion injury: role of thioredoxin-interacting protein. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 2013, vol. 17, no. 1, pp. 181–191. <https://doi.org/10.1111/j.1582-4934.2012.01661.x>
18. Lochner A., Genade S., Genis A., Marais E., Salie R. Long-chain free fatty acids inhibit ischaemic preconditioning of the isolated rat heart. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 2020, vol. 473, no. 1–2, pp. 111–132. <https://doi.org/10.1007/s11010-020-03812-9>
19. Webster I., Salie R., Marais E., Fan W. J., Maarman G., Huisamen B., Lochner A. Myocardial susceptibility to ischaemia/reperfusion in obesity: a re-evaluation of the effects of age. *BMC Physiology*, 2017, vol. 17, no. 1, art. 3. <https://doi.org/10.1186/s12899-017-0030-y>
20. Kristiansen S. B., Løfgren B., Støttrup N. B., Khatir D., Nielsen-Kudsk J. E., Nielsen T. T., Bøtker H. E., Flyvbjerg A. Ischaemic preconditioning does not protect the heart in obese and lean animal models of type 2 diabetes. *Diabetologia*, 2004, vol. 47, no. 10, pp. 1716–1721. <https://doi.org/10.1007/s00125-004-1514-4>
21. Zhu S. G., Xi L., Kukreja R. C. Type 2 diabetic obese db/db mice are refractory to myocardial ischaemic post-conditioning *in vivo*: potential role for Hsp20, F1-ATPase δ and Echs1. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 2012, vol. 16, no. 4, pp. 950–958. <https://doi.org/10.1111/j.1582-4934.2011.01376.x>
22. van der Mieren G., Nevelsteen I., Vanderper A., Oosterlinck W., Flameng W., Herijgers P. Angiotensin-converting enzyme inhibition and food restriction restore delayed preconditioning in diabetic mice. *Cardiovascular Diabetology*, 2013, vol. 12, no. 1, p. 36. <https://doi.org/10.1186/1475-2840-12-36>
23. Wen Z., Li J., Fu Y., Zheng Y., Ma M., Wang C. Hypertrophic adipocyte-derived exosomal miR-802-5p contributes to insulin resistance in cardiac myocytes through targeting HSP60. *Obesity*, 2020, vol. 28, no. 10, pp. 1932–1940. <https://doi.org/10.1002/oby.22932>
24. Recinella L., Orlando G., Ferrante C., Chiavaroli A., Brunetti L., Leone S. Adipokines: new potential therapeutic target for obesity and metabolic, rheumatic, and cardiovascular diseases. *Frontiers in Physiology*, 2020, vol. 11, p. 578966. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.578966/full>
25. Russell J. S., Griffith T. A., Helman T., Du Toit E. F., Peart J. N., Headrick J. P. Chronic type 2 but not type 1 diabetes impairs myocardial ischaemic tolerance and preconditioning in C57Bl/6 mice. *Experimental Physiology*, 2019, vol. 104, no. 12, pp. 1868–1880. <https://doi.org/10.1113/EP088024>
26. Schram K., De Girolamo S., Madani S., Munoz D., Thong F., Sweeney G. Leptin regulates MMP-2, TIMP-1 and collagen synthesis via p38 MAPK in HL-1 murine cardiomyocytes. *Cellular & Molecular Biology Letters*, 2010, vol. 15, no. 4, pp. 551–563. <https://doi.org/10.2478/s11658-010-0027-z/html>

27. Sun H. Y., Wang N. P., Halkos M., Kerendi F., Kin H., Guyton R. A., Vinten-Johansen J., Zhao Z. Q. Postconditioning attenuates cardiomyocyte apoptosis via inhibition of JNK and p38 mitogen-activated protein kinase signaling pathways. *Apoptosis*, 2006, vol. 11, no. 9, pp. 1583–1593. <https://doi.org/10.1007/s10495-006-9037-8>

28. Obradovic M., Sudar-Milovanovic E., Soskic S., Essack M., Arya S., Stewart A. J., Gojobori T., Isenovic E. R. Leptin and obesity: role and clinical implication. *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)*, 2021, vol. 12, art. 585887. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.585887>

29. Ren J., Zhu B. H., Relling D. P., Esberg L. B., Ceylan-Isik A. F. High-fat diet-induced obesity leads to resistance to leptin-induced cardiomyocyte contractile response. *Obesity*, 2008, vol. 16, no. 11, pp. 2417–2423. <https://doi.org/10.1038/oby.2008.38>

30. Xu T.-T., Liu S.-P., Wang X.-S. Wang Amelioration of myocardial ischemia/reperfusion injury by leptin pretreatment and ischemic preconditioning in mouse. *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*, 2010, vol. 22, no. 2, pp. 105–108.

Информация об авторах

Нарыжная Наталья Владимировна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. Научно-исследовательский институт кардиологии Томского национального исследовательского медицинского центра РАН (ул. Киевская, 111А, 634012, г. Томск, Российская Федерация). E-mail: natalynar@yandex.ru

Логвинов Сергей Валентинович – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой. Научно-исследовательский институт кардиологии Томского национального исследовательского медицинского центра РАН (ул. Киевская, 111А, 634012, г. Томск, Российская Федерация), Сибирский государственный медицинский университет (Московский тракт, 2, 634050, г. Томск, Российская Федерация). E-mail: s_logvinov@mail.ru

Курбатов Борис Константинович – мл. науч. сотр. Научно-исследовательский институт кардиологии Томского национального исследовательского медицинского центра РАН (ул. Киевская, 111А, 634012, г. Томск, Российская Федерация). E-mail: bobersanker@gmail.com

Мухомедзянов Александр Валерьевич – канд. мед. наук, мл. науч. сотр. Научно-исследовательский институт кардиологии Томского национального исследовательского медицинского центра РАН (ул. Киевская, 111А, 634012, г. Томск, Российская Федерация). E-mail: sasha_m91@mail.ru

Сиротина Мария Александровна – аспирант. Научно-исследовательский институт кардиологии Томского национального исследовательского медицинского центра РАН (ул. Киевская, 111А, 634012, г. Томск, Российская Федерация). E-mail: sirotina_maria@mail.ru

Чепелев Сергей Николаевич – ст. преподаватель. Белорусский государственный медицинский университет (пр. Дзержинского, 83, 220116, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: drserge1991@gmail.com

Висмонт Франтишек Иванович – член-корреспондент, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой. Белорусский государственный медицинский университет (пр. Дзержинского, 83, 220116, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: patfiz@bsmu.by

Маслов Леонид Николаевич – д-р мед. наук, профессор, руководитель лаборатории. Научно-исследовательский институт кардиологии Томского национального исследовательского медицинского центра РАН (ул. Киевская, 111А, 634012, г. Томск, Российская Федерация). E-mail: maslov@cardio-tomsk.ru

Information about the authors

Natalia V. Naryzhnaya – D. Sc. (Med.), Leading Researcher. Cardiology Research Institute of Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (111A, Kievskaya Str., 634012, Tomsk, Russian Federation). E-mail: natalynar@yandex.ru

Sergey V. Logvinov – D. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department. Cardiology Research Institute of Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (111A, Kievskaya Str., 634012, Tomsk, Russian Federation), Siberian State Medical University (2, Moskovski trakt, 634050, Tomsk, Russian Federation). E-mail: s_logvinov@mail.ru

Boris K. Kurbatov – Junior Researcher. Cardiology Research Institute of Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (111A, Kievskaya Str., 634012, Tomsk, Russian Federation). E-mail: bobersanker@gmail.com

Alexandr V. Mukhomedyanov – Ph. D. (Med.), Junior Researcher. Cardiology Research Institute of Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (111A, Kievskaya Str., 634012, Tomsk, Russian Federation). E-mail: sasha_m91@mail.ru

Maria A. Sirotina – Postgraduate student. Cardiology Research Institute of Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (111A, Kievskaya Str., 634012, Tomsk, Russian Federation). E-mail: sirotina_maria@mail.ru

Sergey N. Chepelev – Senior Lecturer. Belarusian State Medical University (83, Dzerzhinski Ave., 220116, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: drserge1991@gmail.com

Frantisek I. Vismont – Corresponding Member, D. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department. Belarusian State Medical University (83, Dzerzhinski Ave., 220116, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: patfiz@bsmu.by

Leonid N. Maslov – D. Sc. (Med.), Professor, Head of the Laboratory. Cardiology Research Institute of Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (111A, Kievskaya Str., 634012, Tomsk, Russian Federation). E-mail: maslov@cardio-tomsk.ru