

## Рецепторный механизм инфаркт-лимитирующего эффекта адаптации к нормобарической гипоксии

Нарыжная Н.В., Мухомедзянов А.В., Цибульников С.Ю., Маслов Л.Н.

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

### РЕЗЮМЕ

**Цель исследования** – изучение участия брадикининовых, каннабиноидных и ваниллоидных рецепторов (TRPV1-каналов) в реализации инфаркт-лимитирующего эффекта хронической нормобарической гипоксии.

**Материалы и методы.** Исследование было выполнено на самцах крыс Вистар ( $n = 117$ ) массой 250–300 г. Адаптацию к гипоксии (ННГ) моделировали в течение 21 сут при 12% рО<sub>2</sub>, 0,3% рСО<sub>2</sub> и нормальном атмосферном давлении. Через 1 сут после адаптации у крыс воспроизводили коронароокклюзию (45 мин) и реперфузию (2 ч). В исследовании использовали следующие препараты: селективный антагонист каннабиноидных СВ1-рецепторов римонабант (1 мг/кг), селективный антагонист каннабиноидных СВ2-рецепторов АМ630 (2,5 мг/кг), селективный антагонист брадикининовых В2-рецепторов НОЕ140 (50 мкг/кг), антагонист ваниллоидных рецепторов (TRPV1-каналов) капсазепин (3 мг/кг). Все антагонисты вводили за 15 мин до коронароокклюзии.

**Результаты.** Адаптация к нормобарической гипоксии приводила к формированию выраженного инфаркт-лимитирующего эффекта. Блокада В2-рецепторов устраняла инфаркт-лимитирующий эффект ННГ. Блокада каннабиноидных или ваниллоидных рецепторов не влияла на инфаркт-лимитирующее действие ННГ.

**Заключение.** Инфаркт-лимитирующий эффект ННГ зависит от активации В2-рецепторов, а адаптационное повышение толерантности сердца к ишемии и реперфузии не зависит от каннабиноидных или ваниллоидных рецепторов.

**Ключевые слова:** миокард, ишемия, реперфузия, рецепторы, хроническая гипоксия.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Источник финансирования.** Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (грант № 16-15-10001). Исследование с НОЕ140 выполнено в рамках госзадания АААА-А15-115120910024-0.

**Соответствие принципам этики.** Исследование одобрено локальным этическим комитетом НИИ кардиологии Томского НИМЦ (протокол № 137 от 16.09.2015).

**Для цитирования:** Нарыжная Н.В., Мухомедзянов А.В., Цибульников С.Ю., Маслов Л.Н. Рецепторный механизм инфаркт-лимитирующего эффекта адаптации к нормобарической гипоксии. *Бюллетень сибирской медицины*. 2020; 19 (4): 138–142. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2020-4-138-142>.

---

## Receptor mechanism of infarct-limiting effect of adaptation to normobaric hypoxia

Naryzhnaya N.V., Mukhomedzyanov A.V., Tsubulnikov S.Yu., Maslov L.N.

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center (TNRMC), Russian Academy of Science  
111a, Kievskaya Str., Tomsk, 634012, Russian Federation

✉ Цибульников Сергей Юрьевич, e-mail: [tsubulnikov1986@mail.ru](mailto:tsubulnikov1986@mail.ru).

**ABSTRACT**

**The aim** of the study was to investigate the involvement of bradykinin, cannabinoid and vanilloid (TRPV1 channel) receptors in the implementation of the infarct-limiting effect of chronic normobaric hypoxia (CNH).

**Materials and methods.** The study was performed on male Wistar rats ( $n = 117$ ) weighing 250–300 g. Adaptation to CNH was modeled for 21 days at 12% pO<sub>2</sub>, 0.3% pCO<sub>2</sub> and normal atmospheric pressure. A day after adaptation of rats to CNH coronary artery occlusion (45 min) and reperfusion (2 h) was performed. In the study the following compounds were used: selective cannabinoid CB1 receptor antagonist rimonabant (1 mg/kg), selective cannabinoid CB2 receptor antagonist AM630 (2.5 mg/kg), selective bradykinin B2 receptor antagonist HOE140 (50 µg/kg), and vanilloid receptor (TRPV1 channel) antagonist capsazepine (3 mg/kg). All antagonists were administered 15 min before coronary artery occlusion.

**Results.** Adaptation to normobaric hypoxia promoted the formation of the pronounced infarct-limiting effect. The blockade of B2 receptor eliminated the infarct-limiting effect of CNH. Blockade of cannabinoid or vanilloid receptors did not affect the infarct-limiting effect of CNH.

**Conclusion.** The infarct-limiting effect of CNH depends on the activation of B2 receptor, and the adaptive increase in cardiac tolerance to ischemia/reperfusion does not depend on cannabinoid or vanilloid receptors.

**Key words:** myocardium, ischemia, reperfusion, receptors, chronic hypoxia.

**Conflict of interest.** The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

**Source of financing.** This work was supported by the Russian Science Foundation (Grant No. 16-15-10001). The study with HOE140 was carried out within the framework of the state assignment AAAA-A15-115120910024-0.

**Conformity with the principles of ethics.** The study approved by the local ethics committee under Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Science (Protocol No.137 of 16.09.2015).

**For citation:** Naryzhnaya N.V., Mukhomedzyanov A.V., Tsibulnikov S.Yu., Maslov L.N. Receptor mechanism of infarct-limiting effect of adaptation to normobaric hypoxia. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2020; 19 (4): 138–142. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2020-4-138-142>.

**ВВЕДЕНИЕ**

Известно, что при хронической умеренной гипоксии формируется неспецифическая устойчивость миокарда к повреждению при ишемии и следующей за ней реперфузии. Однако пути формирования резистентности миокарда при адаптации к гипоксии остаются малоизученными. В частности, недостаточно исследованы рецепторные механизмы этого феномена. Ранее нами было обнаружено участие опиоидных рецепторов в инфаркт-лимитирующем [1] и цитопротекторном [2] действии адаптации к непрерывной гипоксии. Однако иные рецепторные механизмы остаются неисследованными. Вместе с тем известно о важной роли брадикининовых, каннабиноидных и ваниллоидных рецепторов в регуляции толерантности сердца к ишемии и реперфузии при ишемическом и дистантном прекондиционировании [3–7].

Целью настоящего исследования явилось изучение участия брадикининовых, каннабиноидных и ваниллоидных рецепторов (TRPV1-каналов) в реализации инфаркт-лимитирующего эффекта непрерывной нормобарической гипоксии (ННГ).

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

Исследование было выполнено на самцах крыс Вистар ( $n = 117$ ) массой 250–300 г. Животные опыт-

ных групп (адаптированные к гипоксии) подвергали воздействию ННГ (12% pO<sub>2</sub>, 0,3% pCO<sub>2</sub>) при нормальном атмосферном давлении в камере в течение 21 сут [1]. Контроль над состоянием газовой среды осуществляли с помощью датчиков TCOD-IR и OLC 20 (компания Oldham, Россия) и аппарата «Био-Нова-204G4R1» (НТО «Био-Нова», Россия) через блок управления MX 32 (компания Oldham, Россия). За 24 ч до начала эксперимента животных опытной группы извлекали из гипоксической камеры. Группы крыс нормоксического контроля содержались в стандартных условиях вивария.

Перед выполнением процедуры коронароокклюзии животные были наркотизированы α-хлоралозой (100 мг/кг внутривенно). Во время выполнения последующих манипуляций животные находились на искусственной вентиляции атмосферным воздухом, которую осуществляли с помощью аппарата ИВЛ SAR-830 Series (Central Wisconsin Engineers Inc., Schofield, США) через интубированную трахею. Для выполнения коронароокклюзии грудную клетку вскрывали на уровне V межреберья слева от грудины, сердце освобождали от перикарда и накладывали лигатуру на левую нисходящую коронарную артерию в ее верхней трети на 45 мин. Реперфузию осуществляли путем освобождения лигатуры с визуальным

контролем возобновления коронарного кровообращения по гиперемии ишемизированной области [8]. Продолжительность реперфузии составляла 2 ч. Для определения размера инфаркта сердце крыс промывали через аорту физиологическим раствором, лигатуру, наложенную ранее на левую коронарную артерию, вновь затягивали и участок миокарда, не подвергшийся ишемии, прокрашивали 5%-м раствором перманганата калия. После ополаскивания миокарда физиологическим раствором отделяли правый желудочек, оба желудочка взвешивали, левый желудочек рассекали на срезы толщиной 1 мм параллельно оси сердца.

Срезы левого желудочка окрашивали 1%-м раствором 2,3,5-трифенилтетразолия (37 °С, 30 мин) и фиксировали 1 сут в 10%-м растворе нейтрального формалина [8]. Срезы сканировали (HP Scanjet G2710 Photo Scanner, США), размер зоны некроза и зоны риска (гипоперфузии) определяли планиметрически с помощью пакета прикладных программ. Величину инфаркта выражали в процентах от размера зоны риска.

В исследовании использовали следующие препараты: селективный антагонист каннабиноидных СВ1-рецепторов римонабант (1 мг/кг), селективный антагонист каннабиноидных СВ2-рецепторов АМ630

(2,5 мг/кг), селективный антагонист брадикининовых В2-рецепторов НОЕ140 (50 мкг/кг), антагонист ванилоидных рецепторов (TRPV1-каналов) капсазепин (3 мг/кг). Все антагонисты вводили за 15 мин до коронароокклюзии. Выбор доз фармакологических агентов проводили на основе данных литературы [9–12].

Статистическую обработку данных проводили с использованием программы Statistica 6.0 (StatSoft, Inc., США). Рассчитывали среднее значение и стандартную ошибку среднего  $M \pm SEM$ . Достоверность различий между группами определяли с помощью непараметрического  $U$ -критерия Манна – Уитни. За критический уровень значимости принимали  $p = 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Адаптация к нормобарической гипоксии приводила к формированию выраженного инфаркт-лимитирующего эффекта, размер формирующегося при коронароокклюзии-реперфузии инфаркта, определяемого как соотношение размера некроза к зоне риска, оказался на 38% меньше, чем у неадаптированных крыс. При этом следует отметить гипертрофию правого желудочка миокарда, характерную для состояния хронической гипоксии (табл. 1).

Таблица 1

**Влияние антагониста СВ1-каннабиноидных рецепторов римонабанта и СВ2-каннабиноидных рецепторов Ам630 на размер инфаркта при 45-минутной коронароокклюзии и 120-минутной реперфузии у крыс, адаптированных к нормобарической гипоксии,  $M \pm SEM$**

Серия	<i>n</i>	Зона некроза, мг	Зона риска, мг	Размер инфаркта ЗН/ЗР, %	Масса правого желудочка, мг	Масса левого желудочка, мг
Контроль	12	186,9 ± 14,4	351,3 ± 9,8	53,2 ± 4,8	175,1 ± 11,3	981,7 ± 13,7
Римонабант (1 мг/кг)	12	185,6 ± 14,4	355,3 ± 9,8	48,0 ± 4,8	170,1 ± 10,3	981,7 ± 13,7
АМ630 (2,5 мг/кг)	12	181,7 ± 19,4	367,1 ± 22,4	49,5 ± 7,2	173,4 ± 10,7	947,8 ± 64,6
ННГ	12	124,1 ± 12,8*	369,3 ± 15,1	33,6 ± 6,8*	226 ± 12,2*	958,3 ± 12,6
ННГ + римонабант (1 мг/кг)	12	131,8 ± 13,5*	374,3 ± 17,1	35,2 ± 8,3*	225,3 ± 17,6*	989,3 ± 15,5
ННГ + АМ630 (2,5 мг/кг)	12	118,6 ± 13,5	364,8 ± 17,1	32,5 ± 8,2*	233,7 ± 13,9*	969,8 ± 12,9

Примечание. ЗН – зона некроза, ЗР – зона риска (здесь и в табл. 2).

\*  $p < 0,05$  по сравнению с контрольной группой,  $U$ -критерий Манна – Уитни.

Обнаружено, что ингибирование каннабиноидных СВ1-рецепторов селективным антагонистом римонабантом не приводило к изменению размера инфаркта у крыс, адаптированных к ННГ. Эти данные свидетельствуют о том, что СВ1-каннабиноидные рецепторы не участвуют в формировании инфаркт-лимитирующего действия ННГ. Введение селективного антагониста СВ2-каннабиноидных АМ630 также не повлияло на размер инфаркта при коронароокклюзии и реперфузии у крыс, адаптированных к ННГ. Введение селективных антагонистов каннабиноидных рецепторов неадаптированным крысам не приводило к изменению

размера инфаркта при последующей коронароокклюзии (см. табл. 1). Полученные данные позволяют говорить о том, что СВ1- и СВ2-каннабиноидные рецепторы не участвуют в инфаркт-лимитирующем действии ННГ.

Блокада брадикининовых рецепторов селективным антагонистом НОЕ140 приводила к увеличению размера инфаркта у крыс, адаптированных к ННГ (рис.). При этом у неадаптированных крыс блокада брадикининовых рецепторов не оказала влияние на размер инфаркта. Эти данные свидетельствуют о том, что брадикининовые рецепторы участвуют в формировании инфаркт-лимитирующего действия ННГ.

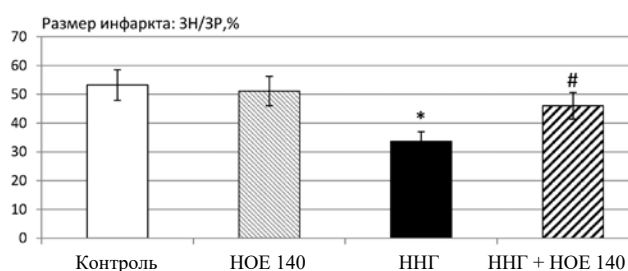


Рисунок. Влияние антагониста брадикининовых рецепторов НОЕ 140 на размер инфаркта у крыс после курса ННГ: ЗН – зона некроза, ЗР – зона риска  
\*  $p < 0,05$  по сравнению с контрольной группой, # с группой ННГ,  $U$ -критерий Манна – Уитни

Ингибирование ваниллоидных рецепторов (TRPV1-каналов) селективным блокатором капсазепином не повлияло на размер формирующегося инфаркта ни у крыс после курса ННГ, ни у неадаптированных животных (табл. 2). Полученные данные позволяют сделать заключение об отсутствии связи (TRPV1-каналов) с формированием кардиопротекции при адаптации к нормобарической гипоксии.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Проблема защиты миокарда при ишемическом повреждении остается актуальной, несмотря на значительный прогресс в данной области.

Таблица 2

Влияние блокатора ваниллоидных рецепторов (TRPV1-каналов) капсазепина на размер инфаркта у крыс после курса ННГ, $M \pm SEM$						
Серия	$n$	Зона некроза, мг	Зона риска, мг	Размер инфаркта ЗН/ЗР, %	Масса правого желудочка, мг	Масса левого желудочка, мг
Контроль	12	186,9 ± 14,4	351,3 ± 9,8	53,2 ± 4,8	175,1 ± 11,3	981,7 ± 13,7
Капсазепин (3 мг/кг)	9	171,9 ± 18,5	353,6 ± 17,1	48,6 ± 6,2	199,4 ± 13,6	917,5 ± 19,3
ННГ	12	124,1 ± 12,8*	369,3 ± 15,1	33,6 ± 6,8*	226 ± 12,2*	958,3 ± 12,6
ННГ + капсазепин (3 мг/кг)	12	128,9 ± 12,2*	374,3 ± 17,1	34,7 ± 6,1*	218,1 ± 16,1*	976,6 ± 12,5

\*  $p < 0,05$  по сравнению с контрольной группой,  $U$ -критерий Манна – Уитни.

Причиной этого является, в частности, отсутствие эффективных кардиопротекторных препаратов, не обладающих сильными побочными эффектами. В настоящее время для защиты миокарда от ишемического-реперфузионного повреждения предлагают бета-адреноблокаторы, агонисты альфа-2-адренорецепторов, блокаторы кальциевых каналов, нитраты, статины, макроэргические соединения [13]. Эффективность ряда перечисленных препаратов недостаточна для антиишемической защиты, что при наличии множества побочных эффектов ставит под сомнение целесообразность их применения. Таким образом, поиск новых средств для защиты миокарда при ишемическом-реперфузионном воздействии остается актуальной задачей современной фармакологии.

Одним из путей направленного поиска таких средств является исследование механизмов неспецифической адаптационной устойчивости миокарда к ишемическому повреждению. Известно, что миокард животных, подвергнутых умеренной хронической гипоксии, более устойчив к ишемическому воздействию, чем миокард интактных животных [1, 8, 14]. Исследование этого феномена ведется на протяжении 60 лет, однако многие стороны формирования адаптационной устойчивости миокарда остаются неисследованными. В частности, ее рецепторные механизмы остаются малоизученными. Предыдущие исследования нашей лаборатории показали участие

в адаптационной кардиопротекции опиоидных рецепторов [1, 2].

Настоящая работа выявила, что брадикининовые рецепторы также вовлечены в механизм запуска защитного механизма при адаптации к хронической гипоксии. Известно, что оба типа этих рецепторов являются связанными с Gi/o-белками, которые находятся на мембране кардиомиоцита. Последовательная активация рецепторов (опиоидных или брадикининовых) и Gi/o-белков приводит к запуску внутриклеточного киназного механизма, выключающего протеинкиназу C, NO-синтазу, тирозинкиназы, и впоследствии к активации АТФ-чувствительных калиевых каналов митохондрий [14]. Результатом последнего является ингибирование открытия поры, регулирующей проницаемость митохондрий, повышение устойчивости митохондрий к ионам кальция, улучшение энергетического метаболизма митохондрий и, таким образом, снижение чувствительности клетки к повреждающему действию ишемии и реперфузии [15].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты позволяют представить брадикининовые рецепторы в качестве одного из ключевых механизмов формирования инфаркт-лимитирующего действия непрерывной нормобарической гипоксии. Учитывая данные о важной роли опиоидных рецепторов в кардиопротекции при ННГ [1, 2], можно говорить о реализации инфаркт-лимитирующего

эффекта хронической гипоксии через Gi/o-протейн-сопряженные опиоидные и брадикининовые рецепторы. Каннабиноидные рецепторы и TRPV1-каналы не участвуют в инфаркт-лимитирующем действии адаптации к нормобарической гипоксии.

#### ЛИТЕРАТУРА

- Maslov L.N., Naryzhnaia N.V., Tsubulnikov S.Y., Kolar F., Zhang Y., Wang H., Gusakova A.M., Lishmanov Y.B. Role of endogenous opioid peptides in the infarct size-limiting effect of adaptation to chronic continuous hypoxia. *Life Sci.* 2013; 93 (9–11): 373–379. DOI: 10.1016/j.lfs.2013.07.018.
- Naryzhnaya N.V., Khaliulin I., Lishmanov Y.B., Suleiman M.S., Tsubulnikov S.Y., Kolar F., Maslov L.N. Participation of opioid receptors in the cytoprotective effect of chronic normobaric hypoxia. *Physiol. Res.* 2019; 68 (2): 245–253. DOI: 10.33549/physiolres.933938.
- Maslov L.N., Khaliulin I., Zhang Y., Krylatov A.V., Naryzhnaya N.V., Mechoulam R., De Petrocellis L., Downey J.M. Prospects for creation of cardioprotective drugs based on cannabinoid receptor agonists. *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* 2016; 21 (3): 262–272. DOI: 10.1177/1074248415612593.
- Gorbunov A.S., Maslov L.N., Jaggi A.S., Singh N., De Petrocellis L., Boshchenko A.A., Roohbakhsh A., Bezuglov V.V., Oeltgen P.R. Physiological and pathological role of TRPV1, TRPV2 and TRPV4 channels in heart. *Curr. Cardiol. Rev.* 2019; 15 (4): 244–251. DOI: 10.2174/1573403X15666190307112326.
- 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/CIRCRESA-NA.116.305348.
- Randhawa P.K., Jaggi A.S. Investigating the involvement of glycogen synthase kinase-3 $\beta$  and gap junction signaling in TRPV1 and remote hind preconditioning-induced cardioprotection. *Eur. J. Pharmacol.* 2017; 814 :9–17. DOI: 10.1016/j.ejphar.2017.07.045.
- Sharma R., Randhawa P.K., Singh N., Jaggi A.S. Bradykinin in ischemic conditioning-induced tissue protection: Evidences and possible mechanisms. *Eur. J. Pharmacol.* 2015; 768: 58–70. DOI: 10.1016/j.ejphar.2015.10.029.
- Neckář J., Szárszoi O., Hergert J., Ošťádal B., Kolář F. Cardioprotective effect of chronic hypoxia is blunted by concomitant hypercapnia. *Physiol. Res.* 2003; 52 (2): 171–175.
- Lichtman A.H., Wiley J.L., LaVecchia K.L., Neviasser S.T., Arthur D.B., Wilson D.M., Martin B.R. Effects of SR 141716A after acute or chronic cannabinoid administration in dogs. *Eur. J. Pharmacol.* 1998; 357 (2–3): 139–148. DOI: 10.1016/S0014-2999(98)00558-5.
- Heymann H.M., Wu Y., Lu Y., Qvit N., Gross G.J., Gross E.R. Transient receptor potential vanilloid 1 inhibitors block laparotomy- and opioid-induced infarct size reduction in rats. *Br. J. Pharmacol.* 2017; 174 (24): 4826–4835. DOI: 10.1111/bph.14064.
- Gross G.J., Hsu A., Gross E.R., Falck J.R., Nithipatikom K. Factors mediating remote preconditioning of trauma in the rat heart: central role of the cytochrome P450 epoxygenase pathway in mediating infarct size reduction. *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* 2013; 18 (1): 38–45. DOI: 10.1177/1074248412437586.
- Toguri J.T., Moxsom R., Szczesniak A.M., Zhou J., Kelly M.E., Lehmann C. Cannabinoid 2 receptor activation reduces leukocyte adhesion and improves capillary perfusion in the iridial microvasculature during systemic inflammation. *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 2015; 61 (2): 237–249. DOI: 10.3233/CH-151996.
- Козлов И.А. Профилактика осложнений, обусловленных ишемией-реперфузией миокарда, при экстракардиальных оперативных вмешательствах. *Бюллетень сибирской медицины.* 2016; 15 (3): 102–119. DOI: 10.20538/1682-0363-2016-3-102-119.
- Нарыжная Н.В., Маслов Л.Н., Халиулин И.Г., Пей Ж.М., Жанг И., Цепочкина А.В., Хуторная М.В., Кутихин А.Г., Лишманов Ю.Б. Адаптация с помощью хронической непрерывной нормобарической гипоксии увеличивает толерантность кардиомиоцитов крыс к аноксии-реоксигенации: роль протеинкиназ. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова.* 2016; 102 (12): 1462–1471.
- Prokudina E.S., Naryzhnaya N.V., Mukhomedzyanov A.V., Gorbunov A.S., Zhang Y., Jaggi A.S., Tsubulnikov S.Y., Nesterov E.A., Lishmanov Y.B., Suleiman M.S., Oeltgen P.R., Maslov L.N. Effect of chronic continuous normobaric hypoxia on functional state of cardiac mitochondria and tolerance of isolated rat heart to ischemia and reperfusion: role of  $\mu$  and delta2 opioid receptors. *Physiol. Res.* 2019; 68 (6): 909–920. DOI: 10.33549/physiolres.933945.

#### Сведения об авторах

**Нарыжная Наталья Владимировна**, д-р мед. наук, вед. науч. сотрудник, лаборатория экспериментальной кардиологии, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, г. Томск. ORCID 0000-0003-2264-1928.

**Мухомедзянов Александр Валерьевич**, мл. науч. сотрудник, лаборатория экспериментальной кардиологии, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, г. Томск. ORCID 0000-0003-1808-556X.

**Цибульников Сергей Юрьевич**, ст. науч. сотрудник, лаборатория экспериментальной кардиологии, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, г. Томск. ORCID 0000-0003-1534-2516.

**Маслов Леонид Николаевич**, д-р мед. наук, профессор, зав. лабораторией экспериментальной кардиологии, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, г. Томск. ORCID 0000-0002-6020-1598.

✉ Цибульников Сергей Юрьевич, e-mail: tsubulnikov1986@mail.ru.

Поступила в редакцию 02.03.2020

Подписана в печать 29.09.2020