

УДК 612.179

DOI: 10.24884/1682-6655-2021-20-2-87-91

А. С. СЕМЕНЦОВ^{1, 2}, Н. В. НАРЫЖНАЯ¹,
М. А. СИРОТИНА¹, Л. Н. МАСЛОВ¹

Роль активных форм кислорода в инфаркт-лимитирующем эффекте гипоксического preconditionирования

¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Научно-исследовательский институт кардиологии, г. Томск, Россия

634012, Россия, г. Томск, ул. Киевская, д. 111А

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования

«Национальный исследовательский Томский государственный университет», г. Томск, Россия

634050, Россия, г. Томск, пр. Ленина, д. 36

E-mail: Maslov@cardio-tomsk.ru

Статья поступила в редакцию 12.02.21 г.; принята к печати 16.04.21 г.

Резюме

Введение. Повышение устойчивости сердца к ишемии/реперфузии (И/Р) является актуальной задачей физиологии, фармакологии и кардиохирургии, поскольку И/Р-повреждения сердца нередко являются причиной кардиогенного шока и последующей гибели пациентов в послеоперационном периоде. **Материалы и методы.** Исследование было выполнено на крысах-самцах, у которых воспроизводили коронароокклюзию (45 мин) и реперфузию (2 ч). Перед коронароокклюзией моделировали раннее гипоксическое preconditionирование (ГП). Крыс подвергали шести сеансам гипоксии (8 % O₂, 10 мин) и реоксигенации (21 % O₂, 10 мин) за 30 мин до коронароокклюзии. Крысам вводили следующие препараты: 1,3-диметилтиомочевина (ДМТМ), 2-меркаптопропионил глицин (2-МППГ), дефероксамин. **Результаты.** Было установлено, что ГП способствует уменьшению размера инфаркта миокарда на 30 %. Предварительное введение ДМТМ, 2-МППГ, дефероксамин устраняло инфаркт-лимитирующий эффект ГП. **Заключение.** Полученные данные указывают, что активные формы кислорода участвуют в кардиопротекторном эффекте ГП.

Ключевые слова: сердце, ишемия, реперфузия, гипоксическое preconditionирование

Для цитирования: Семенцов 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.

UDC 612.179

DOI: 10.24884/1682-6655-2021-20-2-87-91

A. S. SEMENTSOV^{1, 2}, N. V. NARYZHNYAYA¹,
M. A. SIROTINA¹, L. N. MASLOV¹

The role of reactive oxygen species in the infarct-limiting effect of hypoxic preconditioning

¹ Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the RAS, Tomsk, Russia

111a, Kievskaya str., Tomsk, Russia, 634012

² National Research Tomsk State University, Tomsk, Russia

36, Lenin pr., Tomsk, Russia, 634050

E-mail: maslov@cardio-tomsk.ru

Received 12.02.21; accepted 16.04.21

Summary

Introduction. Increased resistance of the heart to ischemia/reperfusion (I/R) is an urgent aim of physiology, pharmacology, and cardiac surgery, since I/R injury of the heart is often the cause of cardiogenic shock and subsequent death of patients in the postoperative period. **Materials and methods.** The study was carried out in male rats which were subjected to coronary artery occlusion (45 min) and reperfusion (2 h). Before coronary occlusion, early hypoxic preconditioning (HP) was modeled. The rats were subjected to six sessions of hypoxia (8 % O₂, 10 min) and reoxygenation (21 % O₂, 10 min) 30 min before coronary artery occlusion. The rats were injected with the following drugs: 1,3-dimethylthiourea (DMTM), 2-mercaptopyrionyl glycine (2-MPG), deferoxamine. **Results.** It was found that HP contributes to infarct size reduction by 30 %. Preliminary administration of DMTM, 2-MPG, deferoxamine eliminated the infarct-reducing effect of HP. **Conclusuon.** The obtained data indicate that reactive oxygen species are involved in the cardioprotective effect of HP.

Keywords: heart, ischemia, reperfusion, hypoxic preconditioning

For citation: Sementsov A.S., Naryzhnaya N.V., Sirotina M.A., Maslov L.N. The role of reactive oxygen species in the infarct-limiting effect of hypoxic preconditioning. Regional hemodynamics and microcirculation. 2021;20(2):87–91. Doi: 10.24884/1682-6655-2021-20-2-87-91.

Введение

Ишемическое и реперфузионное (И/Р) повреждение сердца лежат в основе патогенеза острого инфаркта миокарда (ОИМ) и интраоперационного повреждения сердца. Предугадать возникновение ОИМ в большинстве случаев невозможно. Интраоперационное повреждение сердца является рядовым событием, возникающим во время кардиохирургических вмешательств с использованием кардиоплегической остановки сердца, поскольку кардиopleгия сопровождается пережатием аорты, экстракорпоральным кровообращением, что ведет к ишемии миокарда [1, 2]. Показано, что концентрации маркера некроза миокарда сердечного тропонина-I в плазме крови возрастает в ≥ 50 раз по сравнению с исходным уровнем и в 10 раз превышает верхний предел нормы у всех пациентов с кардиopleгией [1]. У 9 % пациентов возникал ОИМ [1]. У 25 % больных развилась острая сердечная недостаточность и потребовалась инотропная поддержка. Двое пациентов из 87 умерли. Эти факты говорят о целесообразности разработки новых методов защиты сердца от И/Р. Как было показано нами ранее, одним из подобных методов кардиопротекции является раннее гипоксическое preconditionирование (ГП) [3]. На наш взгляд, фармакологическая имитация ГП заслуживает экспериментального изучения с последующим внедрением в клиническую практику. Однако наши знания о молекулярном механизме ГП базируются, главным образом, на изучении отсроченного ГП. О рецепторном и сигнальном механизмах раннего ГП почти ничего не известно. Мы предположили, что функцию сигнальных молекул при ГП могут выполнять активные формы кислорода (АФК), которые в последние годы рассматриваются как внутриклеточные мессенджеры [4–7].

Цель – изучить роль активных форм кислорода в инфаркт-лимитирующем эффекте гипоксического preconditionирования.

Материалы и методы исследования

Исследование было выполнено на 105 крысах-самцах стока «Вистар» массой 250–300 г. Все процедуры регулировались Директивой 2010/63/ЕС Европейского парламента и Руководством по уходу и использованию лабораторных животных, опубликованными Национальными институтами здравоохранения США (публикация NIH № 85-23, пересмотренная в 1996 г.). Этический комитет НИИ кардиологии Томского национального исследовательского медицинского центра одобрил данное исследование (протокол № 201 от 30 июня 2020 г.).

Животных наркотизировали введением α -хлоралозы (100 мг/кг, внутривенно) и подключали к аппарату искусственной вентиляции легких «SAR-830 Series» (CWE Inc., США). Коронароокклюзию и реперфузию осуществляли, как описано нами ранее [8]. Регистрацию артериального давления осуществляли с помощью датчика давления SS13L (BiopacSystem Inc., США), сопряженного с аппаратом MP35 (BiopacSystem Inc., Goleta, США). Измерение артериального давления осуществляли с помощью канюлирования правой сонной арте-

рии. Для этого в сонную артерию вводили канюлю, подключенную к датчику давления SS13L. Прибор MP35 использовался и для регистрации электрокардиографии (ЭКГ). Продолжительность ишемии составляла 45 мин, после чего лигатуру развязывали. Длительность реперфузии составляла 2 ч. Выявляли зону некроза (зона инфаркта) и зону риска (зона И/Р) по методу, описанному нами ранее [8]. Соотношение ЗН/ЗР выражали в процентах.

Гипоксическое preconditionирование воспроизводили, используя 6 последовательных циклов гипоксии-реоксигенации: нормобарическая гипоксия (10 мин)/реоксигенация (10 мин). Гипоксию осуществляли, помещая животных в герметичный сосуд объемом 3,3 л, внутри которого формировали воздушную среду с пониженным содержанием кислорода (8 % O_2 , 0,9 % CO_2 и 91,1 % N_2). Затем следовал 10-минутный сеанс реоксигенации (21 % O_2). Газовый состав воздуха определяли с помощью газоанализатора Stat Profile M (Nova Biomedical Corporation, Waltham, USA). Общая продолжительность ГП составляла 2 ч. Через 30 мин после ГП выполняли коронароокклюзию.

В эксперименте использовали следующие фармакологические агенты: антиоксидант N-2-меркаптопропионил глицин (2-МППГ) применяли в дозе 20 мг/кг внутривенно за 15 мин до ГП ($n=15$) [9]; «ловушку» гидроксильных радикалов 1,3-диметилтиомочевину (ДМТМ) в дозе 300 мг/кг вводили внутривенно за 30 мин до адаптации ($n=12$) [10]; хелатор ионов двухвалентного железа дефероксамин вводили внутривенно в дозе 60 мг/кг за 15 мин до ГП ($n=10$) [11]. Эти же фармакологические агенты вводили неадаптированным крысам. Все указанные препараты были закуплены в компании Sigma-Aldrich (St. Louis, США).

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы «Statistica 13.0». Для оценки значимости различий полученных результатов использовали критерий Манна – Уитни. Достоверными считались различия при $p < 0,05$. Результаты экспериментов выражали как среднее арифметическое (М) $\pm$ стандартная ошибка среднего (SEM).

Работа выполнена на оборудовании Центра коллективного пользования «Медицинская геномика».

Результаты исследования и их обсуждение

Было установлено, что соотношение ЗН/ЗР у неадаптированных крыс составляет 51 %. Коронароокклюзия и реперфузия не оказывали достоверного эффекта на артериальное давление. Было обнаружено, что ГП способствует уменьшению соотношения ЗН/ЗР на 30 % (рис. 1).

Предварительное введение 2-МППГ устраняет кардиопротекторный эффект ГП, также действует ДМТМ (рис. 2). Хелатор ионов двухвалентного железа дефероксамин предупреждал формирование повышенной толерантности сердца к И/Р после ГП (рис. 1).

Введение 2-МППГ: ДМТМ, дефероксамин неадаптированным крысам не оказывали эффекта на размер инфаркта.

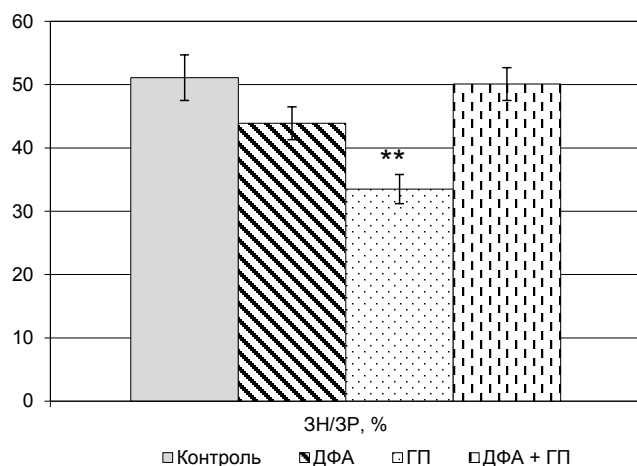


Рис. 1. Влияние дефероксамина на соотношение зоны некроза к зоне риска (ЗН/ЗР) у неадаптированных животных и при моделировании гипоксического preconditionирования: ДФА – дефероксамин, 60 мг/кг внутривенно за 10 мин до ишемии; ГП – гипоксическое preconditionирование; ДФА + ГП – дефероксамин, 60 мг/кг внутривенно за 15 мин до ГП; ** – $p < 0,005$ уровень значимости различий по сравнению с группой «Контроль»

Fig. 1. Effect of deferoxamine on the infarct size/area at risk ratio (IS/AAR) in non-adapted animals and in imitation of hypoxic preconditioning: DFA – deferoxamine, 60 mg/kg intravenously 10 min before ischemia; HP – hypoxic preconditioning; DFA + HP – deferoxamine, 60 mg/kg intravenously 15 minutes before HP; ** – $p < 0.005$ level of significant differences compared to the Control group

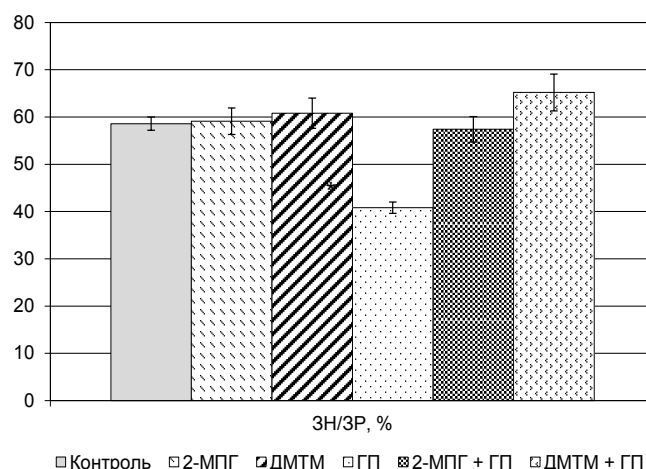


Рис. 2. Размер зоны инфаркта по соотношению к области риска (ЗН/ЗР) после введения антиоксидантов при моделировании гипоксического preconditionирования: 2-МППГ – (2-меркаптопропионил)глицин, 20 мг/кг внутривенно за 10 мин до ишемии; ДМТМ – 1,3-диметилтиомочевина, 300 мг/кг внутривенно за 30 мин до ишемии; ГП – гипоксическое preconditionирование; 2-МППГ + ГП – (2-меркаптопропионил)глицин, 20 мг/кг внутривенно за 15 мин до ГП; ДМТМ + ГП – 1,3-диметилтиомочевина, 300 мг/кг внутривенно за 30 мин до ГП; * – $p < 0,05$ уровень значимости различий по сравнению с группой «Контроль»

Fig. 2. The infarct size/area at risk (IS/AAR) ratio after administration of antioxidants in imitation of hypoxic preconditioning: 2-MPG – (2-mercaptopyrionyl)glycine, 20 mg/kg intravenously 10 min before ischemia; DMTH – 1,3-dimethylthiourea, 300 mg/kg intraperitoneally 30 minutes before ischemia; HP – hypoxic preconditioning; 2-MPG + HP – (2-mercaptopyrionyl)glycine, 20 mg/kg intravenously 15 min before HP; DMTH + HP – 1,3-dimethylthiourea, 300 mg/kg intraperitoneally 30 min before HP; * – $p < 0,05$ level of significant differences compared to the Control group

Таблица 1

Показатели ЧСС (уд./мин) при 45-минутной коронароокклюзии и 120-минутной реперфузии (M±SEM)

Table 1

Heart rate (bpm) in a 45-minute coronary occlusion and a 120-minute reperfusion (M±SEM)

Группа	Перед к/о	Перед р/ф	После 30 мин р/ф	Через 120 мин р/ф
Интakтные	365±6	361±4	356±5	348±8
ГП	361±4	357±5	354±6	345±7
2-МППГ	366±3	360±4	355±4	345±9
ДМТМ	363±5	356±6	351±5	342±6
ДФА	368±4	362±3	354±4	347±7

Примечание: здесь и далее к/о – коронароокклюзия; р/ф – реперфузия; ГП – гипоксическое preconditionирование; 2-МППГ – 2-меркаптопропионил глицин; ДМТМ – 1,3-диметилтиомочевина; ДФА – дефероксамин.

Таблица 2

Показатели систолического артериального давления (мм рт. ст.) при 45-минутной коронароокклюзии и 120-минутной реперфузии (M±SEM)

Table 2

Systolic blood pressure (mm Hg) in a 45-minute coronary occlusion and a 120-minute reperfusion (M±SEM)

Группа	Перед к/о	Перед р/ф	После 30 мин р/ф	Через 120 мин р/ф
Интakтные	125±4	121±4	118±3	113±5
ГП	127±3	124±5	120±4	116±4
2-МППГ	122±4	119±3	116±5	111±5
ДМТМ	126±4	122±4	117±3	114±6
ДФА	123±3	119±3	115±4	112±5

Указанные фармакологические агенты не влияли на частоту сердечных сокращений и артериальное давление (табл. 1; 2).

Согласно данным группы R. Bolli et al. [12], 2-МПГ является «ловушкой» гидроксильных радикалов ($\text{OH}^\bullet$). Следовательно, были основания полагать, что $\text{OH}^\bullet$ является внутриклеточным триггером, который обеспечивает молекулярный механизм кардиопротекторного эффекта ГП. Однако другие исследователи полагают, что 2-МПГ может взаимодействовать не только с $\text{OH}^\bullet$, но и с другими свободными радикалами [13]. Для того, чтобы прояснить ситуацию с природой АФК, участвующих в ГП, были проведены эксперименты с ДМТМ, которую принято считать «ловушкой» $\text{OH}^\bullet$ [10]. Оказалось, что этот антиоксидант устраняет инфаркт-лимитирующий эффект ГП. Следовательно, были основания предполагать, что $\text{OH}^\bullet$ играет роль триггера ГП. Основным источником $\text{OH}^\bullet$ в клетке является реакция Фентона, которую катализирует Fe^{2+} [4]. В этом случае хелатор Fe^{2+} дефероксамин должен блокировать прекондиционирование. Действительно, оказалось, что после инъекции дефероксамина кардиопротекторный эффект ГП не формируется. Результаты нашего исследования оказались несколько неожиданными для нас самих: принято считать, что функцию внутриклеточных мессенджеров выполняют H_2O_2 и супероксидный радикал ($\text{O}_2^\bullet$), поскольку время полуэлиминации (half-life) H_2O_2 в тканях составляет 10^{-6} – 10^{-9} с, а у $\text{O}_2^\bullet$ half-life составляет 10^{-3} – 10^{-6} с [4], в то время как у $\text{OH}^\bullet$ этот показатель равен $6 \cdot 10^{-9}$ с [14], но в нашем исследовании оказалось, что роль триггера ГП играет $\text{OH}^\bullet$. Главную роль источника АФК в кардиомиоцитах играют митохондрии [4, 5]. Вторую по значимости роль в продукции АФК играет НАДФН-оксидаза [4, 6]. В кардиомиоцитах крысы важным источником АФК является ксантинооксидаза [4]. Кроме того, в продукции АФК могут участвовать другие ферменты, роль которых в продукции АФК в кардиомиоцитах невелика [4]. В настоящее время не существует «ловушек» свободных радикалов, которые могли бы избирательно взаимодействовать только со свободными радикалами, которые генерируют митохондрии. В дальнейших исследованиях коллектив исследователей планирует оценить роль НАДФН-оксидазы и ксантинооксидазы в продукции АФК, участвующих в формировании кардиопротекторного эффекта гипоксического прекондиционирования.

Заключение

Представленные данные свидетельствуют, что раннее гипоксическое прекондиционирование повышает устойчивость сердца к И/Р. Результаты наших исследований свидетельствуют, что $\text{OH}^\bullet$ играет триггерную роль в гипоксическом прекондиционировании.

Финансирование / Funding Acknowledgements

Статья подготовлена при поддержке гранта РФФИ № 21-515-53003. Раздел, посвященный дефероксамину, оформлен в рамках гос. задания АААА-А15-115120910024-0. Авторы выражают при-

знательность Н. А. Данильченко, А. В. Мухомедзянов и И. А. Деркачеву за техническую помощь. / This article was prepared with the support of a grant from the Russian Foundation of Basic Research 21-515-53003. The section on deferoxamine is prepared within the framework of the state tasks АААА-А15-115120910024-0. The authors are grateful to N. A. Danilchenko for technical assistance.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Литература / References

1. Alam SR, Stirrat C, Spath N, Zamvar V, Pessotto R, Dweck MR, Moore C, Semple S, El-Medany A, Manoharan D, Mills NL, Shah A, Mirsadraee S, Newby DE, Henriksen PA. Myocardial inflammation, injury and infarction during on-pump coronary artery bypass graft surgery. *J Cardiothorac Surg.* 2017;12(1):115. Doi: 10.1186/s13019-017-0681-6.
2. Koppen E, Madsen E, Greiff G, Stenseth R, Pleym H, Wiseth R, Wahba A, Videm V. Perioperative factors associated with changes in troponin T during coronary artery bypass grafting. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2019;33(12):3309–3319. Doi: 10.1053/j.jvca.2019.06.029.
3. Maslov LN, Lishmanov YB, Krylatov AV, Sementsov AS, Portnichenko AG, Podoksenov YK, Khaliulin IG. Comparative analysis of early and delayed cardioprotective and antiarrhythmic efficacy of hypoxic preconditioning. *Bull Exp Biol Med.* 2014;156(6):746–9. Doi: 10.1007/s10517-014-2439-7.
4. Krylatov AV, Maslov LN, Voronkov NS, Boshchenko AA, Popov SV, Gomez L, Wang H, Jaggi AS, Downey JM. Reactive oxygen species as intracellular signaling molecules in the cardiovascular system. *Curr. Cardiol. Rev.* 2018;14(4):290–300. Doi: 10.2174/1573403X14666180702152436.
5. Garlid AO, Jaburek M, Jacobs JP, Garlid KD. Mitochondrial reactive oxygen species: which ROS signals cardioprotection? *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2013;305(7):H960–968. Doi: 10.1152/ajpheart.00858.2012.
6. Cadenas S. ROS and redox signaling in myocardial ischemia-reperfusion injury and cardioprotection. *Free Radic Biol Med.* 2018;(117):76–89. Doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.01.024.
7. Galagudza MM, Sonin DL, Vlasov TD, Kurapeev DI, Shlyakhto EV. Remote vs. local ischaemic preconditioning in the rat heart: infarct limitation, suppression of ischaemic arrhythmia and the role of reactive oxygen species. *Int J Exp Pathol.* 2016;97(1):66–74. Doi: 10.1111/iep.12170.
8. Maslov LN, Naryzhnaya NV, Tsubulnikov SYu, Kolar F, Zhang Y, Wang H, Gusakova AM, Lishmanov YuB. 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.
9. 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.
10. Puisieux F, Deplanque D, Bulckaen H, Maboudou P, Gele P, Lhermitte M, Lebuffe G, Bordet R. Brain ischemic preconditioning is abolished by antioxidant drugs but does not up-regulate superoxide dismutase and glutathione peroxidase. *Brain Res.* 2004;1027(1–2):30–37. Doi: 10.1016/j.brainres.2004.08.067.
11. Kasazaki K, Yasukawa K, Sano H, Utsumi H. Non-invasive analysis of reactive oxygen species generated in NH_4OH -induced gastric lesions of rats using a 300 MHz in

vivo ESR technique. *Free Radic Res.* 2003;37(7):757–766. Doi: 10.1080/1071576031000103069.

12. Bolli R, Jeroudi MO, Patel BS, Aruoma OI, Halliwell B, Lai EK, McCay PB. 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.

13. 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

14. Clement S, Campbell JM, Deng W, Guller A, Nisar S, Liu G, Wilson BC, Goldys EM. Mechanisms for tuning engineered nanomaterials to enhance radiation therapy of cancer. *Adv Sci (Weinh).* 2020;7(24):2003584. Doi: 10.1002/adv.202003584.

Информация об авторах

Семенцов Андрей Сергеевич – младший научный сотрудник лаборатории экспериментальной кардиологии, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, ассистент кафедры физиологии, Национальный исследовательский Томский государственный университет, г. Томск, Россия, e-mail: hamkot@sibmail.com, ORCID: 0000-0002-6991-4930.

Нарыжная Наталия Владимировна – д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории экспериментальной кардиологии, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, г. Томск, Россия, e-mail: natalynar@yandex.ru, ORCID: 0000-0003-2264-1928.

Сиротина Мария Александровна – лаборант лаборатории экспериментальной кардиологии, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, г. Томск, Россия, e-mail: sirotina_maria@mail.ru, ORCID: 0000-0002-4502-0836.

Маслов Леонид Николаевич – д-р. мед. наук, профессор, зав. лабораторией экспериментальной кардиологии, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, г. Томск, Россия, e-mail: Maslov@cardio.tomsk.ru, ORCID: 0000-0002-6020-1598.

Authors information

Sementsov Andrey S. – Researcher, Laboratory of Experimental Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Assistant, Department of Physiology, National Research Tomsk State University, Tomsk, Russia, e-mail: hamkot@sibmail.com, ORCID: 0000-0002-6991-4930.

Naryzhnaya Natalia V. – MD, DSc, Principal Investigator, Laboratory of Experimental Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia, e-mail: natalynar@yandex.ru, ORCID: 0000-0003-2264-1928.

Sirotina Maria A. – laboratory assistant, Laboratory of Experimental Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, e-mail: sirotina_maria@mail.ru, ORCID: 0000-0002-4502-0836.

Maslov Leonid N. – MD, DSc, Professor, Head of the Laboratory of Experimental Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia, e-mail: Maslov@cardio.tomsk.ru, ORCID: 0000-0002-6020-1598.