

DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF193259-267>
УДК 616/61(035)



Возможности фармакологической коррекции реперфузионного повреждения ишемизированного миокарда (обзор литературы)

© К.Г. Гуревич¹, А.Л. Ураков², Е.Л. Фишер², Т.А. Абзалилов³, К.А. Хайрзаманова³,
Т.А. Ягудин³, А.В. Самородов³

¹ Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, Москва, Россия;

² Ижевская государственная медицинская академия, Ижевск, Россия;

³ Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия

Своевременная и эффективная реперфузия при ишемии и реоксигенация при гипоксии сердечной мышцы предотвращают инфаркт миокарда. Запоздавшая реперфузия и реоксигенация при ишемии и гипоксии миокарда способна вызвать в нем обратимые повреждения, которые при благоприятном исходе исчезают бесследно. Чрезмерно поздняя реперфузия и реоксигенация неизбежно заканчивается необратимым повреждением миокарда, который широко известен как инфаркт миокарда, и который вместе с иными осложнениями ишемии сердца может стать причиной инвалидности и смерти больного. В последние годы реперфузионное повреждение ишемизированной сердечной мышцы было признано самостоятельным звеном патогенеза инфаркта миокарда. Механизмы данного звена патогенеза частично изучены в экспериментальных условиях. Обнаружены явления преко кондиционирования и пост-ко кондиционирования, эффекты которых на данный момент определены достаточно достоверно. После определения механизмов реперфузионного повреждения ишемизированного миокарда начались поиск и разработка фармакологических средств, способных индуцировать такое явление, как кардиопротекция. Параллельно ведутся исследования специфичных микроРНК, претендующих на роль диагностических маркеров, а также поиск лекарственных средств, влияющих на уровень их экспрессии. Приводятся сведения о достигнутых успехах в этом направлении.

Ключевые слова: инфаркт миокарда; ишемическое-реперфузионное повреждение; кардиопротекция; активные формы кислорода; оксидативный стресс.

Как цитировать:

Гуревич К.Г., Ураков А.Л., Фишер Е.Л., Абзалилов Т.А., Хайрзаманова К.А., Ягудин Т.А., Самородов А.В. Возможности фармакологической коррекции реперфузионного повреждения ишемизированного миокарда (обзор литературы) // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2021. Т. 19. № 3. С. 259–267. DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF193259-267>

DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF193259-267>

Possibilities of pharmacological correction of reperfusion injury of ischemic myocardium (review)

© Konstantin G. Gurevich¹, Aleksandr L. Urakov², Eugeny L. Fisher², Timer A. Abzalilov³, Kseniya A. Khairzamanova³, Timur A. Yagudin³, Aleksandr V. Samorodov³

¹ A.I. Evdokimov Moscow State Medical and Dental University, Moscow, Russia;

² Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russia;

³ Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

Timely and effective reperfusion in ischemia and reoxygenation in hypoxia of the heart muscle prevent myocardial infarction. Delayed reperfusion and reoxygenation in myocardial ischemia and hypoxia can cause reversible damage in it, which, with a favorable outcome, disappear without a trace. Excessively late reperfusion and reoxygenation inevitably ends with irreversible damage to the myocardium, which is widely known as a myocardial infarction, and which, together with other complications of cardiac ischemia, can cause disability and death of the patient. In recent years, reperfusion injury of the ischemic heart muscle has been recognized as an independent link in the pathogenesis of myocardial infarction. The mechanisms of this link of pathogenesis have been partially studied in experimental conditions. The phenomena of preconditioning and post-conditioning have been discovered, the effects of which are currently determined fairly reliably. After determining the mechanisms of reperfusion injury of the ischemic myocardium, the search and development of pharmacological agents capable of inducing such a phenomenon as cardioprotection began. In parallel, studies of specific microRNAs that claim to be diagnostic markers are being conducted, as well as the search for drugs that affect the level of their expression is being conducted. The information about the achieved successes in this direction is given.

Keywords: myocardial infarction; ischemic-reperfusion injury; cardioprotection; reactive oxygen species; oxidative stress.

To cite this article:

Gurevich KG, Urakov AL, Fisher EL, Abzalilov TA, Khairzamanova KA, Yagudin TA, Samorodov AV. Possibilities of pharmacological correction of reperfusion injury of ischemic myocardium (review). *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2021;19(3):259–267. DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF193259-267>

Received: 07.07.2021

Accepted: 23.08.2021

Published: 24.09.2021

Понятие ишемии/реперфузии миокарда и кардиопротекции

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) и инфаркт миокарда (ИМ) занимают первое место среди причин смертности населения по всему миру [1, 2]. Стандартной практикой лечения при ИБС является реперфузия миокарда, хотя было установлено, что восстановление коронарного кровотока в разные сроки после начала ишемии может вызвать как восстановление метаболизма и функции миокарда, так и их обратимое, либо необратимое повреждение. При этом одной из причин необратимого повреждения ишемизированного миокарда считается внезапное и чрезмерно большое поступление кислорода в клетки сердца, которое вызывает ионную дерегуляцию и необратимое повреждение митохондрий миокарда [3].

Такая сердечная дисфункция, произошедшая от ишемического реперфузионного повреждения, может вызвать коллапс функции миокарда, увеличение зоны инфаркта, повышение частоты сердечных аритмий, гибель клеток сердца и стойкое нарушение гемодинамических параметров. В основе механизма такого повреждения лежат цитозольная перегрузка Ca^{2+} , дефицит производства аденозинтрифосфата (АТФ), генерация избыточного количества свободных радикалов (активные формы кислорода), воспалительная реакция, повреждение митохондрий, апоптоз, активация и повреждение эндотелиальных клеток, аутофагия [4, 5].

Коллапс функции миокарда может приводить к фатальным последствиям. С целью предотвращения и устранения данного состояния за последние десятилетия на основе изучения механизмов сигнальных путей в клетках сердца, отвечающих за ионную регуляцию и гомеостаз митохондрий, были разработаны и предложены фармакологические и нефармакологические стратегии профилактики и лечения [6]. Изучение клеточных структур кардиомиоцитов позволило обнаружить, что некоторые из них могут играть сигнальную роль, а их активация способна предотвратить или смягчить ущерб от ишемии-реперфузии. Такая способность кардиомиоцитов защищать себя от повреждения получила название «кардиопротекция» [7].

Способы реализации кардиопротекции

Наиболее изученные кардиопротективные пути воздействия основываются на контролируемом применении эпизодов краткой ишемии и ранней реперфузии (ишемическое кондиционирование и его подвиды) [2], на применении химических субстанций и препаратов [6]. Для ориентации на допустимые возможности кардиопротекции проводились исследования защитной роли локальной гипотермии и электрической стимуляции нервов [8].

Ишемическое кондиционирование включает в себя локальное предварительное кондиционирование, пост-кондиционирование и удаленное ишемическое

кондиционирование. Механизмы их изучены не полностью, но известно, что локальное кондиционирование уменьшает восстановление рН, предотвращает разобщение синтаз оксида азота и последующую генерацию активных форм кислорода и азота, увеличивает передачу сигналов протеинкиназы G, реперфузионной киназы восстановления поврежденных (reperfusion injury salvage kinase — RISK), повышения уровня фактора, активирующего выживание (survivor activating factor enhancement — SAFE) в кардиомиоцитах реперфузированного ишемизированного миокарда [9]. На основе результатов исследований было предположено, что удаленное ишемическое кондиционирование производит схожий эффект на сохранение протеинкиназы G [10]. Кроме этого, оно также действует на функцию митохондрий и активирует пути RISK и SAFE [11, 12].

Результаты изучения механизмов физиологического функционирования и патологических состояний митохондрий в кардиомиоцитах приводят к поиску специфических молекулярных мишеней в клетках и субстратов, оказывающих прямой эффект на эти мишени. Было показано, что влияние на механизмы сохранения функций митохондрий, таких как открытие пор, увеличивающих митохондриальную проницаемость (mitochondrial permeability transition pores — mPTP), митохондриальные АТФ-зависимые K^+ -каналы, текучесть мембран, избыточное производство активных форм кислорода (reactive oxygen species — ROS) препятствует ишемическому повреждению кардиомиоцитов [13, 14].

Монооксид азота и доноры сероводорода

Ряд исследователей изучали возможность применения субстратов-доноров сероводорода H_2S , монооксида азота NO для индукции механизмов кардиопротекции при ишемии миокарда и предотвращения инфаркта миокарда [15, 16]. Было установлено, что кардиопротективный эффект монооксида азота основывается на балансе между формированием и деградацией активных форм кислорода/азота [17].

Среди доноров сероводорода можно отметить сульфидные соли $NaHS$ и Na_2S (отличаются резким спонтанным выпуском сероводорода), реагент Лавессона (выпускает сероводород в более контролируемой манере и более продолжительно, чем сульфидные соли), GYY4137 [морфолин-4-4-метоксифенил(морфолино)-фосфинодитиоат выпускает H_2S через реакции гидролиза], AP39 (митохондриально-нацеленный донор, проявляет антиоксидантные и цитопротективные эффекты в состояниях оксидативного стресса) [16].

Отдельно рассматривается возможность применения систем доставки кардиопротективных агентов, снижающих вероятность проявления неблагоприятных побочных эффектов. Для адресной доставки H_2S могут быть использованы биосовместимые металлорганические каркасы, обладающие высокой стабильностью и не имеющие токсического эффекта [18].

Лекарственные средства, способствующие реализации кардиопротекции

Способность к стимулированию кардиопротекции была отмечена у нескольких классов фармакологических агентов, таких как катехоламины, пурины (аденозин), опиоиды, эндотелин, ангиотензин, брадикинин, ацетилхолин, тестостерон, эстрогены, адреномедуллин и фенилэфрин [19]. Проводятся исследования по изучению кардиопротективных эффектов, стимулируемых блокаторами вольтаж-зависимых Ca^{2+} -каналов или митохондриальных Ca^{2+} -унипортеров, модуляторами биосинтеза монооксида азота или Na-Ca-обменниками и ингибиторами кишечной липазы [6].

В своей работе S. Lu и соавт. [20] изучали эффект иминостилбена, простого низкомолекулярного соединения дибензоазепина. Было определено, что иминостилбен *in vivo* приводил к улучшению сердечной функции и уменьшению размера инфаркта миокарда у крыс и ингибировал воспаление, опосредованное макрофагами. Результаты экспериментов *in vitro* показали, что препарат подавлял транскрипцию и понижал уровни экспрессии воспалительных цитокинов в макрофагах, через понижение экспрессии изофермента пируваткиназы типа M₂ уменьшал экспрессию HIF1 α и фосфорилиацию STAT3 [20].

В исследовании J.M. Seefeldt и соавт. [21] было обнаружено, что ингибитор натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа эмпаглифлозин при его использовании на крысах в течение 7 дней до эксперимента с ишемическим-реперфузионным повреждением миокарда приводил к уменьшению размера инфаркта с 65 ± 7 до 46 ± 8 % и улучшал восстановление систолической функции сердца. Было также отмечено, что однократное применение препарата за 1,5 ч до ишемии-реперфузии, а также в начале реперфузии не дало положительных результатов [21].

L. Wang и соавт. [22] опубликовали результаты проверки одного из механизмов ишемии-реперфузии миокарда, в них изучались эффекты ингибирования пуриноцепторов 2Y12 (P2Y12) в макрофагах при ишемии-реперфузии миокарда. Для этого применялся специальный лентивирусный вектор малых РНК, образующих шпильки (small RNA P2Y12). Было выяснено, что применение shRNA P2Y12 снижало частоту реперфузионных аритмий и уменьшало возможность развития воспалительного ответа в модели инфаркта миокарда у крыс.

В работе I. Khaliulin и соавт. [23] были проведены эксперименты на сердцах крыс, перфузированных по Лангердорфу с применением неселективного, проникаемого для клеток аналога циклического АМФ — 8Br-cAMP-AM (8-Br). Было определено, что применение 8-Br до фазы ишемии понизило частоту возникновения желудочковых аритмий, улучшило гемодинамическую функцию и уменьшило размер инфаркта в серии экспериментов ишемии-реперфузии. Применение 8-Br в конце ишемии помогало снизить уровень реперфузионного повреждения. Эффект

ассоциировался с ингибированием митохондриальных пор, регулирующих проницаемость, происходящим через связывание гексокиназы II с митохондрией и снижением вызванного Ca^{2+} набухания митохондрий.

K.-L. Tsai и соавт. [24] определили, что дапаглифлозин способен ослаблять оксидативный стресс, вызванный ишемией-реперфузией, и ингибировать апоптоз кардиомиоцитов через модулирование AMPK (adenosine 5'-monophosphate activated protein kinase). Эти эффекты могут быть применены для ликвидации сердечной дисфункции.

K. Shanmugam и соавт. [25] в модели эксперимента ишемии-реперфузии на крысах выявили, что применение физетина уменьшало размер инфаркта, ингибировало распространенность апоптоза, снижало уровни лактатдегидрогеназы и креатинкиназы в сыворотке/перфузате в изолированном сердце лабораторного животного. Показано, что данный эффект был достигнут через механизм активации сигнального пути PI3K/Akt/GSK3 β .

В результатах экспериментов группы P. Mongkolpathumrat [26] указано, что ингибитор секреторной лейкоцитарной протеазы при его инъекции в течение окклюзии коронарной артерии или в начале реперфузии миокарда уменьшал размер зоны инфаркта, снижал активность лактатдегидрогеназы и креатинкиназы-MB, уровни воспалительных цитокинов и белковых карбониллов. Такой эффект связывался с ослаблением фосфорилиции митоген-активируемой протеинкиназы p38, понижением уровней Вах, каспазы-3 и каспазы-8, усилением фосфорилиции киназ выживаемости Akt и ERK1/2.

В работе C. Chen и соавт. [27] приведен преclinical обзор результатов 10 различных исследований, в ходе которого выяснилось, что берберин (натуральный изохинолиновый алкалоид) мог в эксперименте приводить к уменьшению размера инфаркта миокарда и частоты желудочковых аритмий и понижать уровни биомаркеров повреждения миокарда. Полученные данные привели авторов к выводу, что берберин может считаться кандидатным кардиопротективным препаратом, но требуются дальнейшие исследования для подтверждения возможности применения в клинической практике.

В исследовании D. Schumacher и соавт. [28] изучалась потенциальная кардиопротективная роль фосфатидилсерина, известного по его функции поддержания активности скелетных мышц в течение интенсивной нагрузки или в гипоксических состояниях. В результатах значится, что пероральное применение препарата в модели острого инфаркта миокарда у мышей привело в среднем к 50 % повышению выживаемости кардиомиоцитов, 30 % снижению зоны инфаркта и улучшению функции сердца на 25 %.

В работе Y.-F. Yang и соавт. [29] были определены эффекты высокоселективного агониста $\alpha 2$ -адренорецепторов дексметомидина в ишемии миокарда. Показано, что препарат вызывал кардиопротективный эффект

через ингибирование воспаления и апоптоза путем подавления экспрессии сигнального пути стресса эндоплазматического ретикулума, включая белок, регулирующий глюкозу-78, и киназу эндоплазматического ретикулума, подобную протеинкиназе-R (protein kinase R-like endoplasmic reticulum kinase — PERK). Эффект отменялся блокированием $\alpha 2$ -адренорецепторов йохимбином либо продвижением фосфорилиции PERK.

L. Nesti и соавт. [30] сделали попытку переосмысления области применения препарата тиазолидиндиона пиоглитазона (используется в качестве средства, повышающего чувствительность к инсулину) в контексте воздействия на ишемизированный миокард. Из анализа результатов различных исследований был сделан вывод, что пиоглитазон ассоциировался с пониженным риском инфаркта миокарда и ишемического инсульта при первичной и вторичной профилактике, снижал прогрессирование атеросклеротических поражений, уменьшал частоту проявления внутрисенного рестеноза после установки коронарного стента. В то же время точные механизмы приведенных эффектов остаются еще не изученными.

H.R. Lieder и соавт. [31] опубликовали результаты экспериментов на мышах фармакологического посткондиционирования экзогенным триiodтиронином. Было определено, что применение триiodтиронины в сходной с ишемическим посткондиционированием степени позволило улучшить функцию митохондрий через повышение производства АТФ и снижение формирования активных форм кислорода, также на стадии реперфузии происходило заметное уменьшение зоны инфаркта путем активации пути RISK.

K. Feige и соавт. [32] в экспериментах на мышах определили, что маннитол, рутинно используемый для лечения пациентов с внутричерепным и внутриглазным давлением, способствовал уменьшению размера инфаркта и вызывал кардиопротекцию через активацию калиевых АТФ-зависимых каналов митохондрий кардиомиоцитов. Эффект применения маннитола был схож с эффектами пре- и посткондиционирования [32]. Протекторная роль маннитола при гипоксии не подвергается сомнению [33].

Возможные благоприятные эффекты применения метформина были изучены в работах T. Li и соавт. [34] и Q. Chen и соавт. [35]. В исследовании первых авторов результатом было ингибирование метформином заряженного мультивезикулярного белка организма 2B (Charged multivesicular body protein 2B — CHMP2B) через АМПК-atrogin-1-зависимый путь, что приводило к поддержанию гомеостаза механизмов аутофагии и ликвидации ее нарушений, в конечном итоге — к улучшению состояния миокарда после ишемического реперфузионного повреждения. В экспериментах вторых авторов метформин способствовал уменьшению повреждения миокарда путем улучшения предишемической митохондриальной функции и ингибирования стресса эндоплазматического ретикулума.

Прогноз пациентов с инфарктом миокарда может быть ухудшен сопутствующими патологиями, такими как стабильная гипергликемия или сахарный диабет, вплоть до ликвидации кардиопротективного эффекта фармакологического посткондиционирования. Данный вопрос был рассмотрен С. Torregroza и соавт. [36] в работе, где они определили, что состояние гипергликемии блокировало эффект уменьшения зоны инфаркта от применения левосимендана, повышение концентрации препарата при этом не дало положительного результата. Эффект кардиопротекции был восстановлен при сочетанном применении левосимендана с циклоспорином А, блокатором митохондриальных пор, регулирующих проницаемость.

H. Ma и соавт. [37] в экспериментах на клеточных культурах определили, что кондиционирование севофлураном, оказывающее кардиопротективное действие посредством снижения уровней лактатдегидрогеназы и подавления апоптоза, было неэффективно при высоком уровне глюкозы. Однако эффект восстанавливался после повышения белковой экспрессии фактора-1 α , индуцируемого гипоксией (Hypoxia-inducible factor-1 α — HIF-1 α) и фактора, ингибирующего миграцию макрофагов (Macrophage migration inhibitory factor — MIF).

SIRT1 — никотинамидадениндинуклеотид-зависимая гистоновая деацетилаза, впервые обнаруженная в ядре клетки. В эксперименте на мышах было определено, что SIRT1 снижает уровень оксидативного стресса путем активации нижестоящего PGC-1 α в кардиомиоцитах и продвижения производства антиоксидантных ферментов, а агонисты SIRT1 могут изменить терапевтический потенциал для лечения пациентов с ишемической болезнью сердца и восстановления после ишемии/реперфузии [38].

Влияние препаратов на специфичные микроРНК

За последние 10 лет все более значительную роль приобретают различные микроРНК, участвующие в развитии патологических состояний либо способствующие их предотвращению. МикроРНК могут также выполнять роль диагностических маркеров, что в перспективе может помочь определить начало заболевания на ранней стадии или отследить развитие патологии в процессе.

МикроРНК играют важную роль в регулировании оксидативного стресса в сердечно-сосудистых заболеваниях, и прием натуральных антиоксидантов может внести вклад в проявление кардиопротективных эффектов путем моделирования экспрессии специфичных микроРНК. Было определено, что стилбены (ресвератрол) индуцировали повышение экспрессии кардиопротективных микроРНК-221/222 и микроРНК-126 и понижение экспрессии кардиопатогенных микроРНК-155 и микроРНК-34а. Ресвератрол мог напрямую активировать SIRT1 и понижать эндотелиальный оксидативный стресс путем усиления продукции монооксида азота NO и увеличения экспрессии эндотелиальной синтазы оксида азота (endothelial NO synthase — eNOS), усилением

антиоксидантных ферментов в эндотелиальных клетках. Предвоздействие ресвератролом также понижало уровень микроРНК-199а. Из группы флавоноидов были изучены эффекты кемпферола и кверцетина. Кемпферол проявлял защитную роль против повреждения миокарда через понижение экспрессии микроРНК-15b и повышение экспрессии микроРНК-21. Кверцетин снижал уровень экспрессии микроРНК-155 (относится к провоспалительным микроРНК). Из группы терпеноидов стоит отметить кроцин, усиливавший экспрессию генов, ответственных за антиоксидантные ферменты для восстановления баланса между iNOS и eNOS, и генипозид, ослаблявший эндотелиальное повреждение и производство активных форм кислорода, также проявляя кардиопротективный эффект через повышение экспрессии микроРНК-145 [39].

В исследовании Z. Huang и соавт. [40] было определено, что усиление регулирования микроРНК-499 было одним из путей кардиопротективного воздействия ишемического посткондиционирования наряду с ингибированием местной и системной активации комплемента, воспаления и сигналов NF- κ B. В работе R. Zhou и соавт. [41] было проведено исследование влияния уровня микроРНК-378 на модели ишемии-реперфузии у мышей с применением изофлурана в роли кардиопротективного агента. В результате повышения уровня микроРНК-378 происходило усиление эффекта изофлурана путем подавления митоген-активированной протеинкиназы-1.

В заключение можно сказать, что таким образом, вопрос возможности снижения уровня ишемического-реперфузионного повреждения и постинфарктных осложнений

подвергается всестороннему изучению в лабораторных и клинических условиях. Вместе с уже определенными в экспериментальных условиях такими явлениями, как пре- и посткондиционирование, перенос которых в область клинического применения осложнен некоторыми факторами, ведется поиск потенциальных фармакологических кардиопротективных агентов, проверяется эффективность их воздействия на ишемизированный миокард, определяются степени уменьшения размера очага инфаркта, ликвидация таких событий, как постинфарктные желудочковые аритмии и ремоделирование миокарда, также обнаруживаются возможные кардиопротективные свойства у препаратов, применяющихся для иных целей фармакотерапии. Различными группами исследователей проводятся эксперименты для более глубокого изучения молекулярных и клеточных механизмов повреждения ткани сердца и способы воздействия на них. К сегодняшнему дню определен спектр кардиопротективных и кардиопатогенных микроРНК. Есть надежда, что дальнейшее исследование патогенетической роли микроДНК позволит разработать новые способы более ранней диагностики реперфузионных повреждений ишемизированного миокарда и более эффективной профилактики повреждений миокарда необратимого характера.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Moran A.E., Forouzanfar M.H., Roth G.A., et al. Temporal trends in ischemic heart disease mortality in 21 world regions, 1980 to 2010: the Global Burden of Disease 2010 study // *Circulation*. 2014. Vol. 129. No. 14. P. 1483–1492. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004042
- Hausenloy D.J., Garcia-Dorado D., Bøtker H.E., et al. Novel targets and future strategies for acute cardioprotection: Position Paper of the European Society of Cardiology Working Group on Cellular Biology of the Heart // *Cardiovasc Res*. 2017. Vol. 113. No. 6. P. 564–585. DOI: 10.1093/cvr/cvx049
- Pasupathy S., Tavella R., Beltrame J.F. Myocardial Infarction with Nonobstructive Coronary Arteries (MINOCA): The Past, Present, and Future Management // *Circulation*. 2017. Vol. 135. No. 16. P. 1490–1493. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.027666
- Piccolo R., Giustino G., Mehran R., Windecker S. Stable coronary artery disease: revascularisation and invasive strategies // *Lancet*. 2015. Vol. 386. No. 9994. P. 702–713. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)61220-X
- Xiao Y., Chen W., Zhong Z., et al. Electroacupuncture preconditioning attenuates myocardial ischemia-reperfusion injury by inhibiting mitophagy mediated by the mTORC1-ULK1-FUNDC1 pathway // *Biomed Pharmacother*. 2020. Vol. 127. ID110148. DOI: 10.1016/j.biopha.2020.110148
- Caricati-Neto A., Ruggero Errante P., Menezes-Rodrigues F.S. Recent Advances in Pharmacological and Non-Pharmacological Strategies of Cardioprotection // *Int J Mol Sci*. 2019. Vol. 20. No. 16. ID4002. DOI: 10.3390/ijms20164002
- Jovanović A. Cardioprotective signalling: past, present and future // *Eur J Pharmacol*. 2018. Vol. 833. P. 314–319. DOI: 10.1016/j.ejphar.2018.06.029
- Davidson S.M., Ferdinandy P., Andreadou I., et al. Multitarget Strategies to Reduce Myocardial Ischemia / Reperfusion Injury: JACC Review Topic of the Week // *J Amer Coll Cardiol*. 2019. Vol. 73. No. 1. P. 89–99. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.09.086
- Inserte J., Hernando V., Vilardosa U., et al. Activation of cGMP / protein kinase G pathway in postconditioned myocardium depends on reduced oxidative stress and preserved endothelial nitric oxide synthase coupling // *J Amer Heart Assoc*. 2013. Vol. 2. No. 1. ID e005975. DOI: 10.1161/JAHA.112.005975
- Albuquerque-Béjar J.J., Barba I., Inserte J., et al. Combination therapy with remote ischaemic conditioning and insulin or exenatide enhances infarct size limitation in pigs // *Cardiovasc Res*. 2015. Vol. 107. No. 2. P. 246–254. DOI: 10.1093/cvr/cvv171
- Heusch G. Molecular basis of cardioprotection: signal transduction in ischemic pre-, post-, and remote conditioning // *Circ Res*. 2015. Vol. 116. No. 4. P. 674–699. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.305348

12. Kleinbongard P., Skyschally A., Heusch G. Cardioprotection by remote ischemic conditioning and its signal transduction // *Pflugers Arch*. 2017. Vol. 469. No. 2. P. 159–181. DOI: 10.1007/s00424-016-1922-6
13. Jašová M., Kancirová I., Waczulíková I., Ferko M. Mitochondria as a target of cardioprotection in models of preconditioning // *J Bioenerg Biomembr*. 2017. Vol. 49. No. 5. P. 357–368. DOI: 10.1007/s10863-017-9720-1
14. Ong S.-B., Dongworth R.K., Cabrera-Fuentes H.A., Hausenloy D.J. Role of the MPTP in conditioning the heart – translatability and mechanism // *Brit J Pharmacol*. 2015. Vol. 172. No. 8. P. 2074–2084. DOI: 10.1111/bph.13013
15. LaPenna K.B., Polhemus D.J., Doiron J.E., et al. Hydrogen Sulfide as a Potential Therapy for Heart Failure—Past, Present, and Future // *Antioxidants (Basel)*. 2021. Vol. 10. No. 3. P. 485. DOI: 10.3390/antiox10030485
16. Chen Y., Zhang F., Yin J., et al. Protective mechanisms of hydrogen sulfide in myocardial ischemia // *J Cell Physiol*. 2020. Vol. 235. No. 12. P. 9059–9070. DOI: 10.1002/jcp.29761
17. Andreadou I., Schulz R., Papapetropoulos A., et al. The role of mitochondrial reactive oxygen species, NO and H₂S in ischaemia / reperfusion injury and cardioprotection // *J Cell Mol Med*. 2020. Vol. 24. No. 12. P. 6510–6522. DOI: 10.1111/jcmm.15279
18. Chen F.E., Mandel R.M., Woods J.J., et al. Biocompatible metal-organic frameworks for the storage and therapeutic delivery of hydrogen sulfide // *Chem Sci*. 2021. Vol. 12. No. 2. P. 7848–7857. DOI: 10.1039/d1sc00691f
19. Alquwaizani M., Buckley L., Adams Ch., Fanikos J. Anticoagulants: A Review of the Pharmacology, Dosing, and Complications // *Curr Emerg Hosp Med Rep*. 2013. Vol. 1. No. 2. P. 83–97. DOI: 10.1007/s40138-013-0014-6
20. Lu S., Tian Y., Luo Y., et al. Iminostilbene, a novel small-molecule modulator of PKM2, suppresses macrophage inflammation in myocardial ischemia-reperfusion injury // *J Adv Res*. 2020. Vol. 29. P. 83–94. DOI: 10.1016/j.jare.2020.09.001
21. Seefeldt J.M., Lassen Th.R., Hjortbak M.V., et al. Cardioprotective effects of empagliflozin after ischemia and reperfusion in rats // *Sci Rep*. 2021. Vol. 11. No. 1. ID9544. DOI: 10.1038/s41598-021-89149-9
22. Wang L., Li N., Wang F., Cui L. P2Y₁₂ inhibition in macrophages reduces ventricular arrhythmias in rats after myocardial ischemia-reperfusion // *Adv Clin Exp Med*. 2021. Vol. 30. No. 4. P. 413–420. DOI: 10.17219/acem/133139
23. Khaliulin I., Ascione R., Maslov L.N., et al. Preconditioning or postconditioning with 8-br-cAMP-AM protects the heart against regional ischemia and reperfusion: a role for mitochondrial permeability transition // *Cells*. 2021. Vol. 10. No. 5. ID1223. DOI: 10.3390/cells10051223
24. Tsai K.-L., Hsieh P.-L., Chou W.-C., et al. Dapagliflozin attenuates hypoxia / reoxygenation-caused cardiac dysfunction and oxidative damage through modulation of AMPK // *Cell Biosci*. 2021. Vol. 11. No. 1. P. 44. DOI: 10.1186/s13578-021-00547-y
25. Shanmugam K., Boovarahan S.R., Prem P., et al. Fisetin attenuates myocardial ischemia-reperfusion injury by activating the reperfusion injury salvage kinase (RISK) signaling pathway // *Front Pharmacol*. 2021. Vol. 12. ID566470. DOI: 10.3389/fphar.2021.566470
26. Mongkolpathumrat P., Kijawornrat A., Prompunt E., et al. Post-ischemic treatment of recombinant human secretory leukocyte protease inhibitor (rhSLPI) reduced myocardial ischemia / reperfusion injury // *Biomedicines*. 2021. Vol. 9. No. 4. ID422. DOI: 10.3390/biomedicines9040422
27. Chen C., Lin Q., Zhu X.-Y., et al. Pre-clinical evidence: berberine as a promising cardioprotective candidate for myocardial ischemia / reperfusion injury, a systematic review, and meta-analysis // *Front Cardiovasc Med*. 2021. Vol. 8. ID646306. DOI: 10.3389/fcvm.2021.646306
28. Schumacher D., Curaj A., Staudt M., et al. Phosphatidylserine supplementation as a novel strategy for reducing myocardial infarct size and preventing adverse left ventricular remodeling // *Int J Mol Sci*. 2021. Vol. 22. No. 9. ID4401. DOI: 10.3390/ijms22094401
29. Yang Y.-F., Wang H., Song N., et al. Dexmedetomidine attenuates ischemia / reperfusion-induced myocardial inflammation and apoptosis through inhibiting endoplasmic reticulum stress signaling // *J Inflamm Res*. 2021. Vol. 14. P. 1217–1233. DOI: 10.2147/JIR.S292263
30. Nesti L., Tricò D., Mengozzi A., Natali A. Rethinking pioglitazone as a cardioprotective agent: a new perspective on an overlooked drug // *Cardiovasc Diabetol*. 2021. Vol. 20. No. 1. P. 109. DOI: 10.1186/s12933-021-01294-7
31. Lieder H.R., Braczkó F., Gedik N., et al. Cardioprotection by post-conditioning with exogenous triiodothyronine in isolated perfused rat hearts and isolated adult rat cardiomyocytes // *Basic Res Cardiol*. 2021. Vol. 116. No. 1. P. 27. DOI: 10.1007/s00395-021-00868-6
32. Feige K., Rubbert J., Raupach A., et al. Cardioprotective properties of mannitol-involvement of mitochondrial potassium channels // *Int J Mol Sci*. 2021. Vol. 22. No. 5. ID2395. DOI: 10.3390/ijms22052395
33. Марышева В.В., Михеев В.В., Шабанов П.Д. Оценка активности антигипоксантов с изотиомочевинной структурой в модели гиперкапнической гипоксии с отключением работы полушарий мозга // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2021. Т. 19, № 1. С. 55–63. DOI: 10.17816/RCF19155-63
34. Li T., Yin Y., Mu N., et al. Metformin-enhanced cardiac AMP-activated protein kinase/atrogin-1 pathways inhibit charged multivesicular body protein 2B accumulation in ischemia-reperfusion injury // *Front Cell Dev Biol*. 2021. Vol. 8. ID621509. DOI: 10.3389/fcell.2020.621509
35. Chen Q., Thompson J., Hu Y., Lesnefsky E.J. Chronic metformin treatment decreases cardiac injury during ischemia-reperfusion by attenuating endoplasmic reticulum stress with improved mitochondrial function // *Aging (Albany NY)*. 2021. Vol. 13. No. 6. P. 7828–7845. DOI: 10.18632/aging.202858
36. Torregroza C., Yueksel B., Ruske R., et al. Combination of cyclosporine A and levosimendan induces cardioprotection under acute hyperglycemia // *Int J Mol Sci*. 2021. Vol. 22. No. 9. ID4517. DOI: 10.3390/ijms22094517
37. Ma H., Li Y., Hou T., et al. Sevoflurane postconditioning attenuates hypoxia / reoxygenation injury of cardiomyocytes under high glucose by Regulating HIF-1 α /MIF/AMPK pathway // *Front Pharmacol*. 2021. Vol. 11. ID624809. DOI: 10.3389/fphar.2020.624809
38. Wang D., Cao H., Wang X., et al. SIRT1 is required for exercise-induced beneficial effects on myocardial ischemia / reperfusion injury // *J Inflamm Res*. 2021. Vol. 14. P. 1283–1296. DOI: 10.2147/JIR.S300997
39. Lee Y., Im E. Regulation of miRNAs by natural antioxidants in cardiovascular diseases: focus on SIRT1 and eNOS // *Antioxidants (Basel)*. 2021. Vol. 10. No. 3. ID377. DOI: 10.3390/antiox10030377
40. Huang Z., He Y., Li Q.-J., et al. Postconditioning attenuates myocardial ischemia-reperfusion injury by inhibiting complement activation and upregulation of miR-499 // *Exp Ther Med*. 2021. Vol. 22. No. 1. ID684. DOI: 10.3892/etm.2021.10116
41. Zhou R., Jia Y., Wang Y., et al. Elevating miR-378 strengthens the isoflurane-mediated effects on myocardial ischemia-reperfusion injury in mice via suppression of MAPK1 // *Amer J Transl Res*. 2021. Vol. 13. No. 4. P. 2350–2364.

REFERENCES

1. Moran AE, Forouzanfar MH, Roth GA, et al. Temporal trends in ischemic heart disease mortality in 21 world regions, 1980 to 2010: the Global Burden of Disease 2010 study. *Circulation*. 2014;129(14):1483–1492. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004042
2. Hausenloy DJ, Garcia-Dorado D, Bøtker HE, et al. Novel targets and future strategies for acute cardioprotection: Position Paper of the European Society of Cardiology Working Group on Cellular Biology of the Heart. *Cardiovasc Res*. 2017;113(6):564–585. DOI: 10.1093/cvr/cvx049
3. Pasupathy S, Tavella R, Beltrame JF. Myocardial Infarction with Nonobstructive Coronary Arteries (MINOCA): The Past, Present, and Future Management. *Circulation*. 2017;135(16):1490–1493. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.027666
4. Piccolo R, Giustino G, Mehran R, Windecker S. Stable coronary artery disease: revascularisation and invasive strategies. *Lancet*. 2015;386(9994):702–713. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)61220-X
5. Xiao Y, Chen W, Zhong Z, et al. Electroacupuncture preconditioning attenuates myocardial ischemia-reperfusion injury by inhibiting mitophagy mediated by the mTORC1-ULK1-FUNDC1 pathway. *Biomed Pharmacother*. 2020;127:110148. DOI: 10.1016/j.biopha.2020.110148
6. Caricati-Neto A, Ruggero Errante P, Menezes-Rodrigues FS. Recent Advances in Pharmacological and Non-Pharmacological Strategies of Cardioprotection. *Int J Mol Sci*. 2019;20(16):4002. DOI: 10.3390/ijms20164002
7. Jovanović A. Cardioprotective signalling: past, present and future. *Eur J Pharmacol*. 2018;833:314–319. DOI: 10.1016/j.ejphar.2018.06.029
8. Davidson SM, Ferdinandy P, Andreadou I, et al. Multitarget Strategies to Reduce Myocardial Ischemia / Reperfusion Injury: JACC Review Topic of the Week. *J Amer Coll Cardiol*. 2019;73(1):89–99. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.09.086
9. Inserte J, Hernando V, Vilardosa U, et al. Activation of cGMP/protein kinase G pathway in postconditioned myocardium depends on reduced oxidative stress and preserved endothelial nitric oxide synthase coupling. *J Amer Heart Assoc*. 2013;2(1): e005975. DOI: 10.1161/JAHA.112.005975
10. Alburquerque-Béjar JJ, Barba I, Inserte J, et al. Combination therapy with remote ischaemic conditioning and insulin or exenatide enhances infarct size limitation in pigs. *Cardiovasc Res*. 2015;107(2):246–254. DOI: 10.1093/cvr/cvv171
11. 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
12. Kleinbongard P, Skyschally A, Heusch G. Cardioprotection by remote ischemic conditioning and its signal transduction. *Pflugers Arch*. 2017;469(2):159–181. DOI: 10.1007/s00424-016-1922-6
13. Jašová M, Kancirová I, Waczulíková I, Ferko M. Mitochondria as a target of cardioprotection in models of preconditioning. *J Bioenerg Biomembr*. 2017;49(5):357–368. DOI: 10.1007/s10863-017-9720-1
14. Ong S-B, Dongworth RK, Cabrera-Fuentes HA, Hausenloy DJ. Role of the MPTP in conditioning the heart – translatability and mechanism. *Brit J Pharmacol*. 2015;172(8):2074–2084. DOI: 10.1111/bph.13013
15. LaPenna KB, Polhemus DJ, Doiron JE, et al. Hydrogen Sulfide as a Potential Therapy for Heart Failure—Past, Present, and Future. *Antioxidants (Basel)*. 2021;10(3):485. DOI: 10.3390/antiox10030485
16. Chen Y, Zhang F, Yin J, et al. Protective mechanisms of hydrogen sulfide in myocardial ischemia. *J Cell Physiol*. 2020;235(12):9059–9070. DOI: 10.1002/jcp.29761
17. Andreadou I, Schulz R, Papapetropoulos A, et al. The role of mitochondrial reactive oxygen species, NO and H₂S in ischaemia / reperfusion injury and cardioprotection. *J Cell Mol Med*. 2020;24(12):6510–6522. DOI: 10.1111/jcmm.15279
18. Chen FE, Mandel RM, Woods JJ, et al. Biocompatible metal-organic frameworks for the storage and therapeutic delivery of hydrogen sulfide. *Chem Sci*. 2021;12(22):7848–7857. DOI: 10.1039/d1sc00691f
19. Alquwaizani M, Buckley L, Adams Ch, Fanikos J. Anticoagulants: A Review of the Pharmacology, Dosing, and Complications. *Curr Emerg Hosp Med Rep*. 2013;1(2):83–97. DOI: 10.1007/s40138-013-0014-6
20. Lu S, Tian Y, Luo Y, et al. Iminostilbene, a novel small-molecule modulator of PKM2, suppresses macrophage inflammation in myocardial ischemia-reperfusion injury. *J Adv Res*. 2020;29:83–94. DOI: 10.1016/j.jare.2020.09.001
21. Seefeldt JM, Lassen ThR, Hjortbak MV, et al. Cardioprotective effects of empagliflozin after ischemia and reperfusion in rats. *Sci Rep*. 2021;11(1):9544. DOI: 10.1038/s41598-021-89149-9
22. Wang L, Li N, Wang F, Cui L. P2Y₁₂ inhibition in macrophages reduces ventricular arrhythmias in rats after myocardial ischemia-reperfusion. *Adv Clin Exp Med*. 2021;30(4):413–420. DOI: 10.17219/acem/133139
23. Khaliulini I, Ascione R, Maslov LN, et al. Preconditioning or post-conditioning with 8-br-cAMP-AM protects the heart against regional ischemia and reperfusion: a role for mitochondrial permeability transition. *Cells*. 2021;10(5):1223. DOI: 10.3390/cells10051223
24. Tsai K-L, Hsieh P-L, Chou W-C, et al. Dapagliflozin attenuates hypoxia / reoxygenation-caused cardiac dysfunction and oxidative damage through modulation of AMPK. *Cell Biosci*. 2021;11(1):44. DOI: 10.1186/s13578-021-00547-y
25. Shanmugam K, Boovarahan SR, Prem P, et al. Fisetin attenuates myocardial ischemia-reperfusion injury by activating the reperfusion injury salvage kinase (RISK) signaling pathway. *Front Pharmacol*. 2021;12:566470. DOI: 10.3389/fphar.2021.566470
26. Mongkolpathumrat P, Kijawornrat A, Prompant E, et al. Post-ischemic treatment of recombinant human secretory leukocyte protease inhibitor (rhSLPI) reduced myocardial ischemia / reperfusion injury. *Biomedicines*. 2021;9(4):422. DOI: 10.3390/biomedicines9040422
27. Chen C, Lin Q, Zhu X-Y, et al. Pre-clinical evidence: berberine as a promising cardioprotective candidate for myocardial ischemia/reperfusion injury, a systematic review, and meta-analysis. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:646306. DOI: 10.3389/fcvm.2021.646306
28. Schumacher D, Curaj A, Staudt M, et al. Phosphatidylserine supplementation as a novel strategy for reducing myocardial infarct size and preventing adverse left ventricular remodeling. *Int J Mol Sci*. 2021;22(9):4401. DOI: 10.3390/ijms22094401
29. Yang Y-F, Wang H, Song N, et al. Dexmedetomidine attenuates ischemia/reperfusion-induced myocardial inflammation and apoptosis through inhibiting endoplasmic reticulum stress signaling. *J Inflamm Res*. 2021;14:1217–1233. DOI: 10.2147/JIR.S292263
30. Nesti L, Tricò D, Mengozzi A, Natali A. Rethinking pioglitazone as a cardioprotective agent: a new perspective on an overlooked drug. *Cardiovasc Diabetol*. 2021;20(1):109. DOI: 10.1186/s12933-021-01294-7
31. Lieder HR, Braczkowski F, Gedik N, et al. Cardioprotection by post-conditioning with exogenous triiodothyronine in isolated perfused rat hearts and isolated adult rat cardiomyocytes. *Basic Res Cardiol*. 2021;116(1):27. DOI: 10.1007/s00395-021-00868-6

32. Feige K, Rubbert J, Raupach A, et al. Cardioprotective properties of mannitol-involvement of mitochondrial potassium channels. *Int J Mol Sci.* 2021;22(5):2395. DOI: 10.3390/ijms22052395

33. Marysheva VV, Mikheev VV, Shabanov PD. Evaluation of the activity of antihypoxants with an isothiourea structure in a model of hypercapnic hypoxia with a shutdown of the cerebral hemispheres. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy.* 2021;19(1):55–63. (In Russ). DOI: 10.17816/RCF19155-63

34. Li T, Yin Y, Mu N, et al. Metformin-enhanced cardiac AMP-activated protein kinase/atrogin-1 pathways inhibit charged multivesicular body protein 2B accumulation in ischemia-reperfusion injury. *Front Cell Dev Biol.* 2021;8:621509. DOI: 10.3389/fcell.2020.621509

35. Chen Q, Thompson J, Hu Y, Lesnefsky EJ. Chronic metformin treatment decreases cardiac injury during ischemia-reperfusion by attenuating endoplasmic reticulum stress with improved mitochondrial function. *Aging (Albany NY).* 2021;13(6):7828–7845. DOI: 10.18632/aging.202858

36. Torregroza C, Yueksel B, Ruske R, et al. Combination of cyclosporine A and levosimendan induces cardioprotec-

tion under acute hyperglycemia. *Int J Mol Sci.* 2021;22(9):4517. DOI: 10.3390/ijms22094517

37. Ma H, Li Y, Hou T, et al. Sevoflurane postconditioning attenuates hypoxia / reoxygenation injury of cardiomyocytes under high glucose by Regulating HIF-1 α /MIF/AMPK pathway. *Front Pharmacol.* 2021;11:624809. DOI: 10.3389/fphar.2020.624809

38. Wang D, Cao H, Wang X, et al. SIRT1 is required for exercise-induced beneficial effects on myocardial ischemia / reperfusion injury. *J Inflamm Res.* 2021;14:1283–1296. DOI: 10.2147/JIR.S300997

39. Lee Y, Im E. Regulation of miRNAs by natural antioxidants in cardiovascular diseases: focus on SIRT1 and eNOS. *Antioxidants (Basel).* 2021;10(3):377. DOI: 10.3390/antiox10030377

40. Huang Z, He Y, Li Q-J, et al. Postconditioning attenuates myocardial ischemia-reperfusion injury by inhibiting complement activation and upregulation of miR-499. *Exp Ther Med.* 2021;22(1):684. DOI: 10.3892/etm.2021.10116

41. Zhou R, Jia Y, Wang Y, et al. Elevating miR-378 strengthens the isoflurane-mediated effects on myocardial ischemia-reperfusion injury in mice via suppression of MAPK1. *Amer J Transl Res.* 2021;13(4):2350–2364.

ОБ АВТОРАХ

***Константин Георгиевич Гуревич**, д-р мед. наук, профессор; адрес: Россия, 127473, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7603-6064>; eLibrary SPIN: 4344-3045; e-mail: kgurevich@mail.ru

Александр Ливиевич Ураков, д-р мед. наук, профессор; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9829-9463>; eLibrary SPIN: 1613-9660; e-mail: urakoval@live.ru

Евгений Леонидович Фишер, врач, аспирант; eLibrary SPIN: 6102-5539; e-mail: elfischer@mail.ru

Тимер Айратович Абзалитов, ассистент кафедры фармакологии; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7044-2117>; eLibrary SPIN: 2539-9411; e-mail: timer_abzalilov@mail.ru

Ксения Александровна Хайрзаманова, канд. мед. наук; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4792-7132>; eLibrary SPIN: 6489-9598; e-mail: kzavadich@mail.ru

Тимур Альбертович Ягудин, ассистент кафедры фармакологии; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6915-1673>; eLibrary SPIN: 5713-0671; e-mail: timk7@list.ru

Александр Владимирович Самородов, д-р мед. наук; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9302-499x>; eLibrary SPIN: 2396-1934; e-mail: avsamorodov@gmail.com

AUTHORS' INFO

***Konstantin G. Gurevich**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; address: 20, p. 1, Delegatskaya str., 127473, Moscow, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7603-6064>; eLibrary SPIN: 4344-3045; e-mail: kgurevich@mail.ru

Aleksandr L. Urakov, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9829-9463>; eLibrary SPIN: 1613-9660; e-mail: urakoval@live.ru

Eugeniy L. Fisher, doctor, postgraduate student; eLibrary SPIN: 6102-5539; e-mail: elfischer@mail.ru

Timer A. Abzalilov, assistant professor; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7044-2117>; eLibrary SPIN: 2539-9411; e-mail: timer_abzalilov@mail.ru

Kseniya A. Khairzamanova, Cand. Sci. (Med.); ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4792-7132>; eLibrary SPIN: 6489-9598; e-mail: kzavadich@mail.ru

Timur A. Yagudin, assistant professor; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6915-1673>; eLibrary SPIN: 5713-0671; e-mail: timk7@list.ru

Aleksandr V. Samorodov, MD, Dr. Sci. (Med.); ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9302-499x>; eLibrary SPIN-код: 2396-1934; e-mail: avsamorodov@gmail.com