



Влияние соединения МК-801, глутамата и глицина через модуляцию N-метил-D-аспартатных рецепторов на изолированное сердце крысы

Н.С. Говорушкина¹, С.Б. Болевич^{2,*}, В. Яковлевич³, Б.И. Тачиева², С.С. Болевич²,
А.С. Орлова², М.А. Фокина², А.Б. Салтыков², Е.М. Морозова², Н.В. Самбурова²,
М.Н. Вуколова², Е.Б. Тезиков²

¹ ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» УДП РФ
ул. Маршала Тимошенко, 15, г. Москва, 121359, Россия

² ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет
им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)
ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, г. Москва, 119991, Россия

³ Факультет медицинских наук Крагуевацкого университета
ул. Светозара Марковича, 69, г. Крагуевац, 34000, Сербия

Аннотация

Рецепторы N-метил-D-аспартата (NMDA) относятся к группе ионотропных рецепторов глутамата, которые обнаружены в кардиомиоцитах крысы.

Цель. Изучить влияние неконкурентного антагониста NMDA-рецепторов — МК-801 отдельно или в сочетании с глутаматом и/или глицином на кардиодинамические параметры, коронарный кровоток и биомаркеры окислительного стресса изолированного сердца крысы.

Материалы и методы. 40 крыс линии Wistar albino были разделены на 4 группы по 10 в каждой. Аорту изолированного сердца крысы канюлировали и ретроградно перфузировали раствором Кребса — Хензелейта по Лангендорфу. В группе 1 вводили МК-801 (50 мкмоль/л), в группе 2 — МК-801 и глицин (100 мкмоль/л), в группе 3 — МК-801 и глутамат (100 мкмоль/л), в группе 4 — МК-801, глутамат и глицин. Кардиодинамические параметры регистрировали в последнюю минуту применения веществ (Е) и при заборе перфузата из коронарных сосудов в конце контрольного периода (С). Рассчитывали разницу между точками: С и Е, которую выражали в процентах со стандартным отклонением.

Результаты. В группе 1 отмечено наибольшее снижение максимальной скорости повышения давления в левом желудочке: $(-47,59 \pm 5,65)\%$, систолического и диастолического давления в левом желудочке: $(-45,18 \pm 4,87)\%$ и $(-37,24 \pm 5,15)\%$ соответственно, частоты сердечных сокращений: $(-28,63 \pm 3,00)\%$. Снижение минимальной скорости повышения давления в левом желудочке было наиболее значимым в группе 2: $(-47,43 \pm 5,68)\%$, коронарного кровотока — в группе 3: $(-23,02 \pm 2,49)\%$. Биомаркеры окислительного стресса (нитрит и перекись водорода) наиболее выражено снижались в группе 3: $(-29,24 \pm 2,70)\%$ и $(-23,43 \pm 3,15)\%$ соответственно, супероксидный анион-радикал — в группе 2: $(-55,72 \pm 6,90)\%$, индекс перекисного окисления липидов: $(-35,77 \pm 4,49)\%$ в группе 1.

Заключение. МК-801 по сравнению с его сочетанием с глутаматом и/или глицином вызывает более выраженное снижение кардиодинамических параметров и индекса перекисного окисления липидов.

Ключевые слова: рецепторы N-метил-D-аспартата (NMDA), глутаматные рецепторы, МК-801, окислительный стресс, глутамат, глицин, изолированное сердце

Рубрики MeSH:

РЕЦЕПТОРЫ N-МЕТИЛ-D-АСПАРТАТА — АНАЛИЗ

РЕЦЕПТОРЫ N-МЕТИЛ-D-АСПАРТАТА — ДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

СЕРДЦЕ — ДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

РЕЦЕПТОРЫ N-МЕТИЛ-D-АСПАРТАТА — АНТАГОНИСТЫ И ИНГИБИТОРЫ

НАТРИЯ ГЛУТАМАТ — ФАРМАКОЛОГИЯ

ГЛИЦИН — ФАРМАКОЛОГИЯ

КРЫСЫ

ЖИВОТНЫЕ

Для цитирования: Говорущкина Н.С., Болевич С.Б., Яковлевич В., Тачиева Б.И., Болевич С.С., Орлова А.С., Фокина М.А., Салтыков А.Б., Морозова Е.М., Самбурова Н.В., Вуколова М.Н., Тезиков Е.Б. Влияние соединения МК-801, глутамата и глицина через модуляцию N-метил-D-аспартатных рецепторов на изолированное сердце крысы. Сеченовский вестник. 2020; 11(1): 15–25. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2020.11.1.15-25>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Болевич Сергей Бранкович, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой патологии человека ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

Адрес: ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, г. Москва, 119991, Россия

Тел.: +7 (926) 371-89-93

E-mail: bolewich2011@yandex.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки (собственные ресурсы).

Статья поступила в редакцию: 23.04.2020

Статья принята к печати: 15.07.2020

Дата публикации: 31.08.2020

The influence of MK-801, glutamate and glycine via the modulation of N-methyl-D-aspartate receptors on isolated rat heart

Natalia S. Govorushkina¹, Sergey B. Bolevich^{2,*}, Vladimir Jakovlevich³, Bella I. Tachieva², Stefani S. Bolevich², Aleksandra S. Orlova², Marina A. Fokina², Alexander B. Saltykov², Elena M. Morozova², Natalia V. Samburova², Marina N. Vukolova², Evgenii B. Tezikov²

¹ Central Clinical Hospital with Polyclinic of the Presidential Administration of the Russian Federation
15, Marshal Timoshenko str., Moscow, 121359, Russia

² Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)
8/2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia

³ Faculty of Medical Sciences University of Kragujevac
69, Svetozar Markovic str., Kragujevac, 34000, Serbia

Abstract

N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors belong to the group of inotropic glutamate receptors, which are found in rat cardiomyocytes.

Aim. To evaluate the influence of a non-competitive antagonist of NMDA-receptors — MK-801, separately or in combination with glutamate and/or glycine, on cardiodynamic parameters, coronary flow and oxidative stress biomarkers in isolated rat heart.

Materials and methods. 40 Wistar albino rats were divided into 4 groups (10 rats per group). Aorta of isolated rat heart was cannulated and perfused retrogradely by Krebs-Henseleit buffer in the Langendorf mode. Group 1 received MK-801 (50 $\mu\text{mol/l}$), group 2 received MK-801 and glycine (100 $\mu\text{mol/l}$), group 3 received MK-801 and glutamate (100 $\mu\text{mol/l}$) and group 4 received MK-801, glutamate and glycine. Parameters of cardiac dynamics and coronary blood flow were registered during the last minute of tested substance infusion (E) and at the point when artery perfusate samples were taken at the end of the control period (C). The difference between two points (C and E) was calculated and expressed in percent with a standard deviation.

Results. Group 1 demonstrated the most prominent decrease of peak left ventricle (LV) pressure increase velocity ($-47.59 \pm 5.65\%$), systolic and diastolic LV pressure: ($-45.18 \pm 4.87\%$) and ($-37.24 \pm 5.15\%$), respectively and cardiac rate: ($-28.63 \pm 3.00\%$). The most significant decrease of minimal LV pressure increase velocity was observed in group 2: ($-47.43 \pm 5.68\%$), decrease of coronary blood flow — in group 3: ($-23.02 \pm 2.49\%$). The most significant decline of oxidative stress biomarkers — nitrite and hydrogen peroxide — was observed in group 3: ($-29.24 \pm 2.70\%$) and ($-23.43 \pm 3.15\%$), respectively; of superoxide anion radical (O_2^-) — in group 2: ($-55.72 \pm 6.90\%$), of lipid peroxidation index — in group 1: ($-35.77 \pm 4.49\%$).

Conclusion. Administration of MK-801 results in a statistically significant decrease of cardiac dynamic parameters and lipid peroxidation index, compared to MK-801 in combination with glutamate and/or glycine.

Keywords: N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors; glutamate receptors; MK-801; oxidative stress; glutamate; glycine; isolated heart

MeSH terms:

RECEPTORS, N-METHYL-D-ASPARTATE — ANALYSIS
 RECEPTORS, N-METHYL-D-ASPARTATE — DRUG EFFECTS
 HEART — DRUG EFFECTS
 RECEPTORS, N-METHYL-D-ASPARTATE — ANTAGONISTS & INHIBITORS
 SODIUM GLUTAMATE — PHARMACOLOGY
 GLYCINE — PHARMACOLOGY
 RATS
 ANIMALS

For citation: Govorushkina N.S., Bolevich S.B., Jakovlevich V., Tachieva B.I., Bolevich S.S., Orlova A.S., Fokina M.A., Saltykov A.B., Morozova E.M., Samburova N.V., Vukolova M.N., Tezikov E.B. The influence of MK-801, glutamate and glycine via the modulation of N-methyl-D-aspartate receptors on isolated rat heart. *Sechenov Medical Journal*. 2020; 11(1): 15–25. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2020.11.1.15-25>

CONTACT INFORMATION:

Serjey S. Bolevich, MD, PhD, DMSc, Professor, Head of the Human Pathology Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

Address: 8/2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia

Tel.: +7 (926) 371-89-93

E-mail: boleovich2011@yandex.ru

Conflict of interests. The authors declare that there is no conflict of interests.

Financial support. The study was not sponsored (own resources).

The article received: 23.04.2020

The article approved for publication: 15.07.2020

Date of publication: 31.08.2020

Список сокращений:

dp/dt max — максимальная скорость повышения давления в левом желудочке

dp/dt min — минимальная скорость повышения давления в левом желудочке

eNOS — синтаза оксида азота

GluN1 — субъединица N1 глутаматного рецептора

GluN2 — субъединица N2 глутаматного рецептора

GluN3 — субъединица N3 глутаматного рецептора

NMDA — N-метил-D-аспартат

NO — оксид азота

NO₂ — нитрит

O₂⁻ — супероксидный анион-радикал

ДДЛЖ — диастолическое давление в левом желудочке

ИПОЛ — индекс перекисного окисления липидов

H₂O₂ — перекись водорода

СДЛЖ — систолическое давление в левом желудочке

ЧСС — частота сердечных сокращений

Рецепторы N-метил-D-аспартата (NMDA) относятся к группе ионотропных рецепторов глутамата, которые играют роль в возбуждающей синаптической передаче, открывая лиганд-зависимые трансмембранные ионные каналы. Для адекватной функциональности NMDA-рецепторов необходимо, чтобы в их структуре содержались две субъединицы GluN1 и две субъединицы GluN2 или одна субъединица GluN2 и одна субъединица GluN3. Поскольку субъединицы GluN1 и GluN3 связывают глицин, а GluN2 связывает глутамат, для активации рецептора NMDA требуется действие обоих коагонистов — глицина и глутамата [1].

Физиологическая роль NMDA-рецепторов в первую очередь связана с функцией центральной нерв-

ной системы. NMDA-рецепторы, в дополнение к другим ионотропным глутаматным рецепторам (α -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионат и каинат), играют ключевую роль в быстрой регуляции синаптической пластичности, включая долгосрочное потенцирование и длительное ингибирование, которые являются клеточной основой памяти и процессов обучения [2]. Нарушение активности рецепторов NMDA связано с рядом неврологических заболеваний. Ключевым расстройством при болезни Альцгеймера является неадекватная регуляция индуцированной бета-амилоидом активности NMDA-рецепторов. С одной стороны, бета-амилоид индуцирует эндоцитоз и интернализацию синаптических NMDA-рецепторов, а с другой — индуцирует

гиперактивность экстрасинаптических NMDA-рецепторов, предотвращая переход глутамата из внеклеточного пространства, вызывая тем самым нейротоксичность [3].

Несколько десятилетий назад результаты некоторых исследований показали возможность существования NMDA-рецепторов и вне нервных тканей [4]. Существуют данные об их распространенности во многих тканях и органах, и впервые те, которые связаны с сердцем, были обнаружены в кардиомиоцитах крысы [5].

Исследование временного и пространственного распределения в тканях радиоактивно меченных антагонистов NMDA-рецепторов ($[^3\text{H}]$ CGS и $[^3\text{H}]$ МК-801) выявило широкое распространение этих рецепторов в ряде органов, таких как сердце, легкие, почки и желудок [6]. Исследование отдельных субъединиц рецепторов NMDA выявило высокую представленность субъединицы GluN1 в сердце крысы, тогда как те же авторы не обнаружили субъединиц GluN2, и их заключение было сведено к возможному существованию гомоолигомерных рецепторов NMDA, состоящих из субъединиц GluN1 [7].

Изучение отдельных субъединиц рецепторов NMDA показало наличие субъединицы GluN2B в сердце крысы от ранних стадий развития до десятой недели постнатальной жизни, вместе с этим субъединица GluN1 не наблюдалась ни на одной стадии развития [8].

Таким образом, результаты данных исследований противоречивы. Также имеются данные о NMDA-рецепторах в эндотелии кровеносных сосудов в разных частях тела. Введение глутамата и D-серина, которые связываются с глицином, вызывает активацию NMDA-рецепторов, которые активируют эндотелиальную синтазу оксида азота (eNOS), что приводит к увеличению продукции оксида азота (NO) и вазодилатации в мозговых артериях. Этот каскад опосредуется астроцитами, которые накапливают глутамат и D-серин и выделяют их в зависимости от активности нейронов [9].

Субъединицы GluN1 и GluN2A в сонных артериях крыс, а также экспрессия всех субъединиц рецепторов NMDA в эндотелии аорты крысы обнаружены при изучении механизмов негативного влияния гомоцистеина на сердечно-сосудистую систему [10]. В этом же исследовании сообщалось об увеличении экспрессии субъединицы GluN1 под действием гомоцистеина и увеличении пролиферации клеток, а также об уменьшении пролиферации при предшествующем введении соединения МК-801 (дизоцилпин малеат) — неконкурентного антагониста NMDA-рецепторов.

Появляются все больше доказательств значимости NMDA-рецепторов в регуляции электрической активности сердца [11]. Кроме того, все больше исследований посвящено изучению влияния чрезмер-

ной стимуляции этих рецепторов на сердечно-сосудистую систему. Хроническая активация NMDA-рецепторов определенными агонистами вызывает значительные электрофизиологические нарушения и повышает вероятность желудочковых аритмий [12]. Механизм патофизиологических нарушений, вызванных высокими концентрациями гомоцистеина, связан с активацией NMDA-рецепторов [13].

В отличие от других ионотропных глутаматных рецепторов, которые являются преимущественно Na^+ -каналами, активация NMDA-рецепторов позволяет значительному количеству Ca^{2+} проникать и накапливаться в клетке, вызывая окислительный стресс за счет дисбаланса в выработке и элиминации активных форм кислорода, нарушение митохондриальной функции и в результате апоптоз.

Исследования кардиомиоцитов показали, что введение блокатора рецепторов NMDA, МК-801 предотвращает описанный каскад и последующий апоптоз [14].

Предыдущие исследования воздействия МК-801 и глутамата на нейроны гиппокампа крыс показали, что совместное применение этих двух веществ вызывает кратковременное открытие каналов под действием глутамата с последующей блокировкой каналов, вызванной МК-801 [15]. Эти факты, полученные в вышеуказанных исследованиях [14, 15], указывают на важность NMDA-рецепторов в регуляции физиологической активности и патологических процессов в сердечно-сосудистой системе, а также на роль окислительного стресса как одного из посредников данных реакций.

Цель исследования: изучить влияние соединения МК-801 отдельно или в сочетании с глутаматом и/или глицином на кардиодинамические параметры, коронарный кровоток и биомаркеры окислительного стресса изолированного сердца крыс, ретроградно перфузируемого по методике Лангендорфа.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В эксперименте использовали изолированные сердца крыс *Wistar albino* соя ($n = 40$), восьмидельного возраста, мужского пола и массой тела 250 ± 30 г.

Животных содержали в стандартных лабораторных условиях (температура воздуха 23 ± 1 °C, относительная влажность воздуха 50%, циклы 12:12 свет:темнота (с началом светлого периода в 7:00 ч) и со свободным доступом к воде и пище (*ad libitum*). В экспериментальной работе соблюдались положения предписанных актов и принципы этики.

Все процедуры исследования проводились в соответствии с Европейской директивой о благополучии лабораторных животных № 86/609 / ЕЕС и принципами надлежащей лабораторной практики (GLP), одобрены этическим комитетом факультета медицинских наук Крагуевацкого университета, Сербия.

Животных умерщвляли после внутрибрюшинной анестезии комбинацией анестетиков кетамина и ксилазина путем смещения шейных позвонков (Приложение 1 Закона о животных / научных процедурах 1986 г., Великобритания). После этого быстро вскрывалась брюшная полость, диафрагма разрезалась слева направо, грудная полость открывалась вдоль линии молочных желез. Для поддержания относительного гомеостаза сердце сразу после вскрытия грудной клетки омывали физиологическим раствором (+4 °С). После вскрытия грудной клетки в верхней части сердца разрезали перикард: таким образом оно было готово к изоляции. У основания сердца пересекали кровеносные сосуды, орган извлекали из грудной клетки и немедленно помещали в охлажденный физиологический раствор со льдом при температуре (-4...-10) °С, при которой метаболические процессы в миокарде сводятся к минимуму. После этого проводили обработку основания сердца для устранения всех тканей, кроме восходящей аорты, необходимой для проведения ретроградной перфузии сердца, для чего аорта своим концом присоединялась к канюле аппарата Лангендорфа. Затем, после удаления левого предсердия и разрыва митрального клапана, в левый желудочек помещался датчик (преобразователь BS4 73-0184), позволяющий непрерывно регистрировать параметры кардиодинамики, отражающие функцию миокарда: $dp/dt \max$ (максимальная скорость развития давления в левом желудочке, мм рт. ст./с), $dp/dt \min$ (минимальная скорость развития давления в левом желудочке, мм рт. ст./с), систолическое давление в левом желудочке (СДЛЖ, мм рт. ст.), диастолическое давление в левом желудочке (ДДЛЖ, мм рт. ст.) и частоту сердечных сокращений (ЧСС, уд./мин). Кровоток через коронарные кровеносные сосуды выражался в мл/мин и измерялся путем суммирования венозного оттока из коронарных кровеносных сосудов сердца, флуориметрическим методом.

После стабилизации работы сердца, которая подразумевала неизменные значения коронарного кровотока и поддерживаемые примерно на одном уровне значения кардиодинамических параметров во время нескольких последовательных измерений, были созданы условия для тестирования функции изолированного сердца.

Далее через инфузионный насос в коронарный кровоток работающего сердца вводилось изучаемое вещество, разводимое в растворе Кребса — Хенселейта. Проводилось по одному опыту на каждом сердце.

Экспериментальные группы:

- 1) введение МК-801 в дозе 50 мкмоль/л ($n = 10$);
- 2) совместное применение МК-801 в дозе 50 мкмоль/л и глицина в дозе 100 мкмоль/л ($n = 10$);
- 3) совместное применение МК-801 в дозе 50 мкмоль/л и глутамата в дозе 100 мкмоль/л ($n = 10$);

- 4) совместное введение МК-801 в дозе 50 мкмоль/л, глутамата в дозе 100 мкмоль/л и глицина в дозе 100 мкмоль/л ($n = 10$).

Экспериментальный протокол включал в себя пятиминутное применение указанных веществ с последующим периодом восстановления 10 минут.

Кардиодинамические параметры и биохимические показатели перфузата из коронарных сосудов измеряли:

- в последнюю минуту применения веществ (эффект — E);
- в последнюю минуту периода восстановления (вымывание — W);
- а также при заборе перфузата из коронарных сосудов в конце контрольного периода (контроль — C).

Биохимические параметры определяли по методике, описанной ранее [16]. Спектрофотометрическим методом на спектрофотометре Shimadzu UV-1800 (Specord S-600 Analytik Jena, Германия) изучены биомаркеры окислительного стресса:

- содержание супероксидного анион-радикала (O_2^-) на основе реакции O_2^- с нитросиним тетразолием с образованием нитроформазанового синего, тестируемого при длине волны 550 нм;
- уровень перекиси водорода (H_2O_2) в условиях окисления фенолового красного пероксидом водорода, катализируемого пероксидазой, при длине волны 610 нм;
- концентрация нитрита (NO_2^-) с использованием реактива Грисса, образующего диазосиний комплекс фиолетового цвета с нитритами. После стабилизации цвета при комнатной температуре в течение 5–10 минут определяли концентрации высвобождаемого нитрита при длине волны 550 нм;
- индекс перекисного окисления липидов (ИПОЛ), который рассчитывали на основе спектрофотометрического определения при длине волны в 530 нм одного из конечных продуктов перекисного окисления липидов — малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты.

Концентрацию ИПОЛ рассчитывали на основе следующего уравнения: $n\text{моль ИПОЛ/ml образца} = \Delta A (Au-Asp)/1,56 \times 1,25$, где Au — абсорбент образца, Asp — абсорбент контроля, 1,56 и 1,25 — поправочные коэффициенты.

Статистическая обработка данных, полученных после завершения экспериментов, включала три точки: в последнюю минуту применения веществ (эффект — E); в последнюю минуту периода восстановления (вымывание — W), а также при заборе перфузата из коронарных сосудов в конце контрольного периода (контроль — C). Внутри групп рассчитывали разницу между точками: C vs E, E vs W и C vs W, которую выражали в процентах со стандартным отклонением; для сравнения значений между указанными точками использовали критерий Вилкоксона. При проверке нулевых гипотез принят уровень значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ**Влияние введения соединения МК-801 отдельно и в сочетании с глутаматом и/или глицином на кардиодинамические параметры и коронарный кровоток**

Введение МК-801 вызвало статистически значимое снижение всех наблюдаемых кардиодинамических параметров и коронарного кровотока. После периода восстановления (вымывания — W) все эти параметры статистически значимо увеличились, при этом значимой разницы между исходными значениями и значениями после периода восстановления не наблюдалось (табл. 1).

Совместное применение МК-801 и глицина вызвало статистически значимое снижение всех наблюдаемых кардиодинамических параметров и коронарного кровотока. После периода вымывания все эти параметры увеличивались, причем только ЧСС была статистически значимо ниже после периода восста-

новления по сравнению с контрольными значениями, в то время как другие параметры не показали статистически значимой разницы между начальными значениями и значениями после периода восстановления (табл. 2).

Одновременное применение МК-801 и глутамата вызвало статистически значимое снижение всех наблюдаемых кардиодинамических параметров и коронарного кровотока. После периода вымывания все эти параметры, за исключением ДДЛЖ, увеличились; статистически значимой разницы между исходными значениями и значениями после периода восстановления не наблюдалось ($p > 0,05$) (табл. 3).

Применение МК-801 в сочетании с глутаматом и глицином вызвало статистически значимое снижение всех наблюдаемых кардиодинамических параметров и коронарного кровотока, за исключением ДДЛЖ. После периода восстановления

Таблица 1. Различия в процентах и статистическая значимость разницы между значениями кардиодинамических параметров в контрольном периоде (С), при введении МК-801 (Е) и после периода восстановления (W)

Table 1. Difference in percentages and statistical significance of the difference between cardiodynamic parameters in the control period (C), in the introduction of MK-801 (E) and after the recovery period (W)

Показатель	C vs E	E vs W	C vs W
dp/dt max, мм рт. ст./с	-47,59 ± 5,65; $p < 0,05$	+85,46 ± 10,22; $p < 0,05$	-2,79 ± 0,33; $p > 0,05$
dp/dt min, мм рт. ст./с	-37,26 ± 2,76; $p < 0,05$	+56,61 ± 4,23; $p < 0,05$	-1,74 ± 0,20; $p > 0,05$
СДЛЖ, мм рт. ст.	-45,18 ± 4,87; $p < 0,05$	+63,24 ± 8,75; $p < 0,05$	-10,51 ± 0,87; $p > 0,05$
ДДЛЖ, мм рт. ст.	-37,24 ± 5,15; $p < 0,05$	+50,41 ± 6,66; $p < 0,05$	-5,61 ± 0,57; $p > 0,05$
ЧСС, уд./мин	-28,63 ± 3,00; $p < 0,05$	+29,57 ± 2,45; $p < 0,05$	-7,53 ± 0,97; $p > 0,05$
Коронарный кровоток, мл/мин	-20,54 ± 3,54; $p < 0,05$	+22,05 ± 2,64; $p < 0,05$	-3,01 ± 0,42; $p > 0,05$

Таблица 2. Различия в процентах и статистическая значимость разницы между значениями кардиодинамических параметров в контрольном периоде (С), при введении МК-801 и глицина (Е) и после периода восстановления (вымывание W)

Table 2. Difference in percentages and statistical significance of the difference between cardiodynamic parameters in the control period (C), in the introduction of MK-801 and glycine (E) and after a recovery period (washout W)

Показатель	C vs E	E vs W	C vs W
dp/dt max, мм рт. ст./с	-46,28 ± 5,05; $p < 0,05$	+94,86 ± 10,68; $p < 0,05$	+4,69 ± 0,65; $p > 0,05$
dp/dt min, мм рт. ст./с	-47,43 ± 5,68; $p < 0,05$	+98,76 ± 8,09; $p < 0,05$	+4,49 ± 0,30; $p > 0,05$
СДЛЖ, мм рт. ст.	-38,1 ± 4,89; $p < 0,05$	+65,92 ± 8,31; $p < 0,05$	+2,7 ± 0,22; $p > 0,05$
ДДЛЖ, мм рт. ст.	-18,86 ± 2,55; $p < 0,05$	+11,08 ± 1,58; $p < 0,05$	-9,87 ± 0,78; $p > 0,05$
ЧСС, уд./мин	-24,76 ± 3,07; $p < 0,05$	+25,02 ± 2,70; $p < 0,05$	-5,93 ± 0,35; $p < 0,05$
Коронарный кровоток, мл/мин	-22,25 ± 3,43; $p < 0,05$	+26,08 ± 2,22; $p < 0,05$	-1,97 ± 0,20; $p > 0,05$

Таблица 3. Различия в процентах и статистическая значимость разницы между значениями кардиодинамических параметров в контрольном периоде (С), при введении МК-801 и глутамата (Е) и после периода восстановления (W)

Table 3. Difference in percentage and statistical significance of the difference between cardiodynamic parameters in the control period (C), in the introduction of MK-801 and glutamate (E) and after the recovery period (W)

Показатель	C vs E	E vs W	C vs W
dp/dt max, мм рт. ст./с	-39,88 ± 4,98; $p < 0,05$	+76,49 ± 7,46; $p < 0,05$	+6,11 ± 0,77; $p > 0,05$
dp/dt min, мм рт. ст./с	-40,57 ± 6,09; $p < 0,05$	+77,65 ± 8,45; $p < 0,05$	+5,57 ± 0,55; $p > 0,05$
СДЛЖ, мм рт. ст.	-31,74 ± 4,34; $p < 0,05$	+47,58 ± 5,76; $p < 0,05$	+0,73 ± 0,08; $p > 0,05$
ДДЛЖ, мм рт. ст.	-20,45 ± 3,79; $p < 0,05$	+17,14 ± 1,88; $p > 0,05$	-6,82 ± 0,80; $p > 0,05$
ЧСС, уд./мин	-25,29 ± 2,67; $p < 0,05$	+29,35 ± 3,00; $p < 0,05$	-3,36 ± 0,45; $p > 0,05$
Коронарный кровоток, мл/мин	-23,02 ± 2,49; $p < 0,05$	+23,21 ± 2,89; $p < 0,05$	-5,15 ± 0,67; $p > 0,05$

вышеуказанные параметры статистически увеличивались, кроме ДДЛЖ, причем значения максимальной и минимальной скорости изменения давления ($dp/dt \max$, $dp/dt \min$) в левом желудочке были статистически значимо выше относительно контрольных значений (табл. 4).

Влияние введения МК-801 отдельно и в комбинации с глутаматом и/или глицином на биомаркеры окислительного стресса

Введение МК-801 вызвало статистически значимое снижение ИПОЛ. После периода восстановления значение ИПОЛ статистически значительно уменьшалось, также наблюдалась статистически значимая разница между исходными значениями и значениями после периода восстановления. Значения других параметров окислительного стресса существенно не изменились (табл. 5).

Совместное введение МК-801 и глицина вызвало статистически значимое снижение NO_2^- . После периода восстановления показатели указан-

ного параметра статистически значимо увеличивались до значений, которые статистически значимо не отличались от исходных результатов. Показатели ИПОЛ, O_2^- и H_2O_2 существенно не изменились (табл. 6).

Одновременное применение МК-801 и глутамата вызвало статистически значимое снижение значений ИПОЛ и H_2O_2 . После периода восстановления эти параметры увеличивались до значений, которые статистически значимо не отличались от исходных. Значения O_2^- и NO_2^- в ответ на введение МК-801 и глутамата статистически значимо не изменялись (табл. 7).

Введение МК-801 в комбинации с глутаматом и глицином вызывало статистически значимое снижение NO_2^- и статистически значимое увеличение O_2^- . После периода восстановления эти параметры статистически изменились и вернулись к значениям, которые статистически значимо не отличались от исходного уровня, а значения ИПОЛ статистически увеличились. Значения H_2O_2 существенно не изменились (табл. 8).

Таблица 4. Различия в процентах и статистическая значимость разницы между значениями кардиодинамических параметров в контрольном периоде (С), при введении МК-801, глутамата и глицина (Е) и после периода восстановления (W)
Table 4. Difference in percentage and statistical significance of the difference between cardiodynamic parameters in the control period (C), in the introduction of МК-801, glutamate and glycine (E) and after the recovery period (W)

Показатель	C vs E	E vs W	C vs W
$dp/dt \max$, мм рт. ст./с	$-24,65 \pm 2,80$; $p < 0,05$	$+44,17 \pm 5,55$; $p < 0,05$	$+8,64 \pm 0,99$; $p < 0,05$
$dp/dt \min$, мм рт. ст./с	$-23,81 \pm 2,35$; $p < 0,05$	$+41,51 \pm 5,08$; $p < 0,05$	$+7,82 \pm 0,73$; $p < 0,05$
СДЛЖ, мм рт. ст.	$-19,32 \pm 2,12$; $p < 0,05$	$+26,77 \pm 3,72$; $p < 0,05$	$+2,27 \pm 0,30$; $p > 0,05$
ДДЛЖ, мм рт. ст.	$-11,17 \pm 1,79$; $p > 0,05$	$+1,14 \pm 0,15$; $p > 0,05$	$-10,15 \pm 1,43$; $p > 0,05$
ЧСС, уд./мин	$-15,33 \pm 1,66$; $p < 0,05$	$+16,03 \pm 1,89$; $p < 0,05$	$-1,76 \pm 0,19$; $p > 0,05$
Коронарный кровоток, мл/мин	$-18,91 \pm 2,46$; $p < 0,05$	$+25,69 \pm 2,19$; $p < 0,05$	$+1,95 \pm 2,88$; $p > 0,05$

Таблица 5. Различия в процентах и статистическая значимость разницы между показателями окислительного стресса в контрольном периоде (С), при введении МК-801 (Е) и после периода восстановления (W)

Table 5. Difference in percentage and statistical significance of the difference between indicators of oxidative stress in the control period (C), in the introduction of МК-801 (E) and after the recovery period (W)

Показатель	C vs E	E vs W	C vs W
ИПОЛ, нмоль/мин/г веса	$-35,77 \pm 4,49$; $p < 0,05$	$-49,01 \pm 5,09$; $p < 0,05$	$-67,25 \pm 7,77$; $p < 0,05$
NO_2^- , нмоль/мин/г веса	$+2,66 \pm 0,35$; $p > 0,05$	$+5,71 \pm 0,68$; $p > 0,05$	$+8,52 \pm 0,76$; $p > 0,05$
O_2^- , нмоль/мин/г веса	$-17,54 \pm 2,07$; $p > 0,05$	$+6,78 \pm 0,66$; $p > 0,05$	$-11,96 \pm 1,56$; $p > 0,05$
H_2O_2 , нмоль/мин/г веса	$-8,31 \pm 0,95$; $p > 0,05$	$+1,42 \pm 0,17$; $p > 0,05$	$-0,70 \pm 0,08$; $p > 0,05$

Таблица 6. Различия в процентах и статистическая значимость разницы между показателями окислительного стресса в контрольном периоде (С), при введении МК-801 и глицина (Е) и после периода восстановления (W)

Table 6. Difference in percentage and statistical significance of the difference between indicators of oxidative stress in the control period (C), in the introduction of МК-801 and glycine (E) and after the recovery period (W)

Показатель	C vs E	E vs W	C vs W
ИПОЛ, нмоль/мин/г веса	$+4,1 \pm 0,52$; $p > 0,05$	$-4,76 \pm 0,47$; $p > 0,05$	$-0,86 \pm 0,09$; $p > 0,05$
NO_2^- , нмоль/мин/г веса	$-22,58 \pm 2,95$; $p < 0,05$	$+26,68 \pm 3,48$; $p < 0,05$	$-2,7 \pm 0,23$; $p > 0,05$
O_2^- , нмоль/мин/г веса	$-55,72 \pm 6,90$; $p > 0,05$	$+69,49 \pm 7,37$; $p > 0,05$	$-24,96 \pm 2,88$; $p > 0,05$
H_2O_2 , нмоль/мин/г веса	$+19,93 \pm 2,00$; $p > 0,05$	$+1,47 \pm 0,50$; $p > 0,05$	$+21,69 \pm 2,55$; $p > 0,05$

Таблица 7. Различия в процентах и статистическая значимость разницы между показателями окислительного стресса в контрольном периоде (С), при введении МК-801 и глутамата (Е) и после периода восстановления (W)
Table 7. Difference in percentage and statistical significance of the difference between indicators of oxidative stress in the control period (C), in the introduction of МК-801 and glutamate (E) and after the recovery period (W)

Показатель	C vs E	E vs W	C vs W
ИПОЛ, нмоль/мин/г веса	-23,65 ± 3,75; $p < 0,05$	+36,66 ± 4,44; $p < 0,05$	+4,34 ± 0,51; $p > 0,05$
NO ₂ ⁻ , нмоль/мин/г веса	-29,24 ± 2,70; $p > 0,05$	+38,55 ± 4,81; $p > 0,05$	-1,97 ± 0,20; $p > 0,05$
O ₂ ⁻ , нмоль/мин/г веса	-21,95 ± 2,19; $p > 0,05$	+34,18 ± 3,77; $p > 0,05$	+4,72 ± 0,42; $p > 0,05$
H ₂ O ₂ , нмоль/мин/г веса	-23,43 ± 3,15; $p < 0,05$	+20,96 ± 2,53; $p < 0,05$	-7,38 ± 0,58; $p > 0,05$

Таблица 8. Различия в процентах и статистическая значимость разницы между показателями окислительного стресса в контрольном периоде (С), при введении МК-801, глутамата и глицина (Е) и после периода восстановления (W)
Table 8. Difference in percentage and statistical significance of the difference between indicators of oxidative stress in the control period (C), in the introduction of МК-801, glutamate and glycine (E) and after the recovery period (W)

Показатель	C vs E	E vs W	C vs W
ИПОЛ, нмоль/мин/г веса	-21,92 ± 2,57; $p > 0,05$	+43,91 ± 5,77; $p < 0,05$	+12,37 ± 1,49; $p > 0,05$
NO ₂ ⁻ , нмоль/мин/г веса	-22,13 ± 2,71; $p < 0,05$	+34,07 ± 3,51; $p < 0,05$	+4,4 ± 0,59; $p > 0,05$
O ₂ ⁻ , нмоль/мин/г веса	+124,11 ± 15,70; $p < 0,05$	-78,19 ± 7,43; $p < 0,05$	-51,13 ± 6,62; $p > 0,05$
H ₂ O ₂ , нмоль/мин/г веса	-2,78 ± 0,30; $p > 0,05$	+23,13 ± 3,61; $p > 0,05$	+19,71 ± 2,11; $p > 0,05$

ОБСУЖДЕНИЕ

Введение соединения МК-801, а также комбинации соединения МК-801 с глутаматом и/или глицином вызывало значительное снижение всех кардиодинамических параметров и коронарного кровотока. После периода восстановления все эти параметры значительно увеличились, причем значения в контрольных условиях и после периода восстановления существенно не отличались, за исключением параметров $dp/dt \max$ и $dp/dt \min$ в группе, где одновременно применялись МК-801, глутамат и глицин, и ЧСС в группе, где МК-801 и глицин применялись одновременно.

Применение МК-801 с глутаматом и/или глицином привело к значительному снижению ЧСС изолированного сердца крысы во всех группах, причем процентное снижение было меньше всего в группе, где вводились все три тестируемых вещества. После периода восстановления значение ЧСС было значительно ниже, чем контрольное значение только в группе, где одновременно применялись МК-801 и глицин, в то время как значения в других группах существенно не отличались от контрольных значений.

Сочетанное введение МК-801 с глутаматом и/или глицином вызывало значительное уменьшение коронарного кровотока, причем значения коронарного кровотока во всех группах значительно увеличивались после периода восстановления, так что контрольные значения и значения после периода восстановления существенно не различались. Наименьшие процентные изменения наблюдались в группе, где все три изученных вещества вводились одновременно.

Введение МК-801 в данном исследовании вызвало статистически значимое снижение ИПОЛ, причем

снижение данного параметра продолжалось в течение всего периода восстановления.

Одновременный прием МК-801 и глицина вызвал статистически значимое снижение значений NO₂⁻, которые значительно увеличились в течение периода восстановления, без существенной разницы между контрольными значениями и значениями после периода восстановления.

Комбинированное введение МК-801 и глутамата вызвало снижение ИПОЛ и H₂O₂, значения которых значительно увеличились в течение периода восстановления, так что не было статистически значимой разницы между контрольными значениями и значениями после периода восстановления.

Введение МК-801, глутамата и глицина одновременно вызывало снижение NO₂⁻ и повышение O₂⁻. Значения NO₂⁻, O₂⁻ и ИПОЛ увеличивались в течение периода восстановления.

В данном исследовании снижение синтеза NO, отражающееся в снижении продукции NO₂⁻, в группе, получающей МК-801 и глицин, может быть связано со снижением активности фундаментальных изоформ NOS, eNOS и nNOS. McGee и Abdel-Rahman [17], в частности, исследовали влияние стимуляции сосудистых NMDA-рецепторов на продукцию NO в аорте крысы, и результаты этого исследования показали, что активация NMDA-рецепторов путем системного введения NMDA увеличивает активность nNOS изоформы NOS. Учитывая корреляцию между NMDA-рецепторами и nNOS как путем изменения концентрации Ca²⁺, влияющей на активность nNOS, так и через белок PSD-95, можно предположить, что в этом случае имеет место ингибирующий эффект МК-801 на синтез NO.

По результатам нашего исследования можно сделать вывод о том, что активация рецепторов

NMDA и последующее поступление определенного количества кальция в клетки сердца опосредует изменение сердечного выброса под воздействием МК-801. Если учитывать важность кальция для сердечной функции, а также его влияние на выработку активных форм кислорода и азота, то предполагаемый механизм формирования этих изменений, вероятно, подразумевает нарушение гомеостаза кальция, поскольку рецепторы NMDA

значительно более проницаемы для ионов кальция, чем других ионов.

ВЫВОДЫ

Введение соединения МК-801 в качестве блокатора NMDA-рецепторов, по сравнению с его сочетанием с глутаматом и/или глицином, вызывает более выраженное снижение кардиодинамических параметров: $dp/dt \max$, СДЛЖ, ДДЛЖ и ЧСС, а также ИПОЛ.

ВКЛАД АВТОРОВ

Н.С. Говорушкина внесла значительный вклад в разработку концепции идеи, проведение исследования и обработку данных, подготовку рукописи. С.Б. Бoleвич внес основной вклад в разработку концепции идеи и методологии проведения эксперимента, а также написание текста статьи, окончательно утвердил публикуемую версию статьи и согласен принять на себя ответственность за все аспекты работы. В. Яковлевич внес основной вклад в разработку концепции идеи и методологии проведения эксперимента. Б.И. Тачиева, Е.М. Морозова и А.С. Орлова участвовали в проведении исследования. С.С. Бoleвич внесла существенный вклад в редактирование текста статьи, а также осуществляла координирование проекта. М.А. Фокина участвовала в разработке методологии проведения исследования и редактировании текста статьи. Н.В. Самбунова участвовала в обработке данных и редактировании текста статьи. М.Н. Вуколова проводила статистическую обработку результатов исследования. А.Б. Салтыков и Е.Б. Тезиков внесли существенный вклад в подготовку рукописи и ее последующее редактирование.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Natalia S. Govorushkina: study concept and design, acquisition of data, analysis and interpretation of data, drafting of the manuscript. Sergey B. Bolevich: study concept and design of the experiment, drafting of the manuscript, approved the final version of the publication and agreed to take responsibility for all aspects of the work. Vladimir Jakovlevich: study concept and design of the experiment. Bella I. Tachieva, Elena M. Morozova and Aleksandra S. Orlova: acquisition of data, analysis and interpretation of data. Stefani S. Bolevich: critical revision of the manuscript for important intellectual content and study supervision. Marina A. Fokina: study concept and design, critical revision of the manuscript for important intellectual content. Natalia V. Samburova: analysis and interpretation of data, drafting of the manuscript. Marina N. Vukolova: statistical analysis, drafting of the manuscript. Alexander B. Saltykov, Evgenii B. Tezikov: critical revision of the manuscript for important intellectual content.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- 1 Traynelis S.F., Wollmuth L.P., McBain C.J., et al. Glutamate receptor ion channels: structure, regulation, and function. *Pharmacol Rev.* 2010; 62(3): 405–96. <https://doi.org/10.1124/pr.109.002451> PMID: 20716669
- 2 Martin S.J., Grimwood P.D., Morris R.G. Synaptic plasticity and memory: an evaluation of the hypothesis. *Annu Rev Neurosci.* 2000; 23: 649–711. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.23.1.649> PMID: 10845078
- 3 Wang Z.C., Zhao J., Li S. Dysregulation of synaptic and extrasynaptic N-methyl-D-aspartate receptors induced by amyloid- β . *Neurosci Bull.* 2013; 29(6): 752–60. <https://doi.org/10.1007/s12264-013-1383-2> PMID: 24136243
- 4 Moroni F., Luzzi S., Franchi-Micheli S., Zilletti L. The presence of N-methyl-D-aspartate-type receptors for glutamic acid in the guinea pig myenteric plexus. *Neurosci Lett.* 1986; 68(1): 57–62. [https://doi.org/10.1016/0304-3940\(86\)90229-6](https://doi.org/10.1016/0304-3940(86)90229-6) PMID: 2873540
- 5 Morhenn V.B., Waleh N.S., Mansbridge J.N., et al. Evidence for an NMDA receptor subunit in human keratinocytes and rat cardiocytes. *Eur J Pharmacol.* 1994; 268(3): 409–14. [https://doi.org/10.1016/0922-4106\(94\)90066-3](https://doi.org/10.1016/0922-4106(94)90066-3) PMID: 7805765
- 6 Näsström J., Böö E., Ståhlberg M., Berge O.G. Tissue distribution of two NMDA receptor antagonists, [3H]CGS 19755 and [3H]MK-801, after intrathecal injection in mice. *Pharmacol Biochem Behav.* 1993; 44(1): 9–15. [https://doi.org/10.1016/0091-3057\(93\)90275-x](https://doi.org/10.1016/0091-3057(93)90275-x) PMID: 8430132
- 7 Leung J.C., Travis B.R., Verlander J.W., et al. Expression and developmental regulation of the NMDA receptor subunits in the kidney and cardiovascular system. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2002; 283(4): 964–71. <https://doi.org/10.1152/ajp-regu.00629.2001> PMID: 12228067
- 8 Seeber S., Becker K., Rau T., et al. Transient expression of NMDA receptor subunit NR2B in the developing rat heart. *J Neurochem.* 2000; 75(6): 2472–7. <https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.2000.0752472.x> PMID: 11080199
- 9 LeMaistre J.L., Sanders S.A., Stobart M.J., et al. Coactivation of NMDA receptors by glutamate and D-serine induces dilation of isolated middle cerebral arteries. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2012; 32(3): 537–47. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2011.161> PMID: 22068228
- 10 Chen H., Fitzgerald R., Brown A.T., et al. Identification of a homocysteine receptor in the peripheral endothelium and its role in proliferation. *J Vasc Surg. Venous Lymphat Disord.* 2005; 41(5): 853–60. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2005.02.021> PMID: 15886671
- 11 Bozic M., Valdivielso J.M. The potential of targeting NMDA receptors outside the CNS. *Expert Opin Ther Targets.* 2015; 19(3): 399–413. <https://doi.org/10.1517/14728222.2014.983900> PMID: 25495517
- 12 Shi S., Liu T., Li Y., et al. Chronic N-methyl-D-aspartate receptor activation induces cardiac electrical remodeling and increases susceptibility to ventricular arrhythmias. *Pacing Clin Electrophysiol.*

- ol. 2014; 37(10): 1367–77. <https://doi.org/10.1111/pace.12430> PMID: 24888504
- 13 *Maldonado C., Soni C.V., Todnem N.D., et al.* Hyperhomocysteinemia and sudden cardiac death: potential arrhythmogenic mechanisms. *Curr Vasc Pharmacol.* 2010; 8(1): 64–74. <https://doi.org/10.2174/157016110790226552> PMID: 19485933
- 14 *Gao X., Xu X., Pang J., et al.* NMDA receptor activation induces mitochondrial dysfunction, oxidative stress and apoptosis in cultured neonatal rat cardiomyocytes. *Physiol Res.* 2007; 56(5): 559–69. PMID: 16925458
- 15 *Hachem L.D., Mothe A.J., Tator C.H.* Glutamate increases in vitro survival and proliferation and attenuates oxidative stress-induced cell death in adult spinal cord-derived neural stem/progenitor cells via non-NMDA ionotropic glutamate receptors. *Stem Cells Dev.* 2016; 25(16): 1223–33. <https://doi.org/10.1089/scd.2015.0389> PMID: 27316370
- 16 *Jakovljevic V., Milic P., Bradic J., et al.* Standardized aronia melanocarpa extract as novel supplement against metabolic syndrome: A rat model. *Int J Mol Sci.* 2018 Dec 20; 20(1): 149–67. <https://doi.org/10.3390/ijms20010006> PMID: 30577476
- 17 *McGee M.A., Abdel-Rahman A.A.* Enhanced vascular neuronal nitric-oxide synthase-derived nitric-oxide production underlies the pressor response caused by peripheral N-methyl-D-aspartate receptor activation in conscious rats. *J Pharmacol Exp Ther.* 2012; 342(2): 461–71. <https://doi.org/10.1124/jpet.112.194464> PMID: 22580349

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Говорухина Наталья Станиславовна, врач-кардиолог ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» УДП РФ.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4680-9935>

Болевич Сергей Бранкович*, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой патологии человека ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1574-477X>

Яковлевич Владимир, д-р мед. наук, профессор, декан факультета медицинских наук Университета г. Крагуевац (Сербия).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0071-8376>

Тачиева Белла Исаевна, ассистент кафедры патологии человека ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2677-0057>

Болевич Стефани Сергеевна, ассистент кафедры патофизиологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5794-9263>

Орлова Александра Сергеевна, канд. мед. наук, доцент кафедры патологии человека ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9725-7491>

Фокина Марина Анатольевна, канд. мед. наук, доцент кафедры патологии человека ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).

ORCID: orcid.org/0000-0001-7612-6206

Салтыков Александр Борисович, д-р мед. наук, профессор кафедры патологии человека ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5004-6846>

Морозова Елена Михайловна, ассистент кафедры патологии человека ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6481-110X>

Natalia S. Govorushkina, Cardiologist, Central Clinical Hospital with Polyclinic of the Presidential Administration of the Russian Federation.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4680-9935>

Sergey B. Bolevich*, MD, PhD, DMSc, Professor, Head of the Human pathology Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1574-477X>

Vladimir Jakovljevic, MD, PhD, DMSc, Professor, Dean of the Faculty of Medical Sciences University of Krugujevac (Serbia).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0071-8376>

Bella I. Tachieva, assistant professor, Human pathology Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

ORCID: orcid.org/0000-0003-2677-0057

Stefani S. Bolevich, assistant professor, Pathophysiology Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5794-9263>

Aleksandra S. Orlova, MD, PhD, Associate Professor, Human pathology Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9725-7491>

Marina A. Fokina, MD, PhD, Associate Professor, Human pathology Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

ORCID: orcid.org/0000-0001-7612-6206

Alexander B. Saltykov, MD, PhD, DMSc, Professor, Human pathology Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5004-6846>

Elena M. Morozova, assistant professor, Human pathology Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6481-110X>

Самбу́рова Наталья Викторовна, канд. мед. наук, доцент кафедры патофизиологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4564-8439>

Вуколова Марина Николаевна, канд. мед. наук, доцент кафедры патофизиологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9046-169X>

Тезиков Евгений Борисович, д-р мед. наук, профессор кафедры патофизиологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0517-3448>

Natalia V. Samburova, MD, PhD, Associate Professor, Pathophysiology Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4564-8439>

Marina N. Vukolova, MD, PhD, Associate Professor, Pathophysiology Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9046-169X>

Evgenii B. Tezikov, MD, PhD, DMSc, Professor, Pathophysiology Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0517-3448>

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author