

Л.Н. Маслов^{1,2}, Н.В. Нарыжная^{1,2}, Ю.К. Подоксенов¹, А.С. Горбунов¹, И. Жанг³, Ж.-М. Пей⁴

¹ НИИ кардиологии, Томск, Российская Федерация

² Национальный исследовательский Томский политехнический университет, Российская Федерация

³ Хебейский медицинский университет, Шиджиажуанг, Китай

⁴ Четвертый Военно-медицинский университет, Сиань, провинция Шаньси, Китай

Роль брадикинина в механизме ишемического прекондиционирования сердца. Перспективы применения брадикинина в кардиохирургической практике

Содержание брадикинина в миокарде увеличивается в ответ на кратковременную ишемию–реперфузию, что является одним из доказательств его триггерной роли в ишемическом preconditionировании (ИП). Фармакологически индуцированное увеличение в миокарде уровня эндогенного брадикинина и каллидин-подобного пептида повышает устойчивость сердца к действию ишемии–реперфузии. Эксперименты на генетически модифицированных мышах свидетельствуют о том, что кинины участвуют в preconditionировании, но они не являются единственными эндогенными триггерами ИП. Блокада В2-рецепторов устраняет антиаритмический, инфаркт-лимитирующий эффекты preconditionирования, элиминирует ИП-индуцированную устойчивость сердца к окислительному стрессу. Экзогенный брадикинин имитирует инотропный, антиапоптозный и кардиопротекторный эффект ИП, но не имитирует антиаритмический эффект preconditionирования. Интракоронарная или внутривенная инфузия брадикинина усиливает толерантность сердца человека к ишемии–реперфузии. Реализация кардиопротекторного эффекта ИП осуществляется за счет активации нескольких сигнальных путей, в которых задействованы В2-рецептор, ген-кальцитониноподобный пептид, NO-синтаза, гуанилатциклаза, цГМФ, протеинкиназа G, митохондриальные КАТФ-каналы, активные формы кислорода, киназы C, ERK и Akt. Для повышения устойчивости сердца человека к ишемии–реперфузии необходима разработка агонистов В2-рецепторов, лишенных гипотензивных и провоспалительных свойств.

Ключевые слова: сердце, ишемическое preconditionирование, брадикинин.

(Для цитирования: Маслов Л.Н., Нарыжная Н.В., Подоксенов Ю.К., Горбунов А.С., Жанг И., Пей Ж.-М. Роль брадикинина в механизме ишемического preconditionирования сердца. Перспективы применения брадикинина в кардиохирургической практике. *Вестник РАМН*. 2015; 70 (2): 188–195. Doi: 10.15690/vramn.v70i2.1312)

188

L.N. Maslov^{1,2}, N.V. Naryzhnaia^{1,2}, Yu.K. Podoksenov¹, A.S. Gorbunov^{1,2}, Y. Zhang³, J.-M. Pei⁴

¹ Research Institute for Cardiology, Tomsk, Russian Federation

² National Research Tomsk Polytechnic University, Russian Federation

³ Hebei Medical University, Shijiazhuang, China

⁴ Fourth Military Medical University, Xi'an, Shaanxi Province, China

Role of Bradikynin in the Mechanism of Ischemic Preconditioning of the Heart. Prospects of Bradykinin Application in Cardiosurgical Praxis

Bradykinin level is increased in myocardium in response to short-term ischemia/reperfusion that is one of the evidences of its trigger role in ischemic preconditioning (IP). Pharmacological induced increase of endogenous bradykinin and kallidin-like peptide levels in myocardium enhances cardiac tolerance to impact of ischemia / reperfusion. Experiments with genetically modified mice indicate that kinins are involved in preconditioning but they are not the only trigger of IP. The B2-receptor blocking abolishes antiarrhythmic, infarct reducing effects of preconditioning, eliminates IP-induced cardiac tolerance to oxidative stress. Exogenous bradykinin mimics inotropic and cardioprotective effects of IP but does not mimic antiarrhythmic effect of preconditioning. The intracoronary or intravenous bradykinin infusion enhances human heart resistance to ischemia/reperfusion. Implementation of the cardioprotective effect of IP is provided by the activation of multiple signaling pathways that involve: B2-receptor, calcitonin gene-related peptide, NO-synthase, guanylyl cyclase, cGMP, protein kinase G, mitochondrial KATP channels, reactive oxygen species, kinases C, ERK and Akt. To increase of the human heart tolerance to ischemia/reperfusion is necessary to develop B2-receptor agonists devoid hypotensive and pro-inflammatory properties.

Key words: heart, ischemic preconditioning, bradykinin.

(For citation: Maslov L.N., Naryzhnaia N.V., Podoksenov Yu.K., Gorbunov A.S., Zhang Y., Pei J.-M. Role of Bradikynin in the Mechanism of Ischemic Preconditioning of the Heart. Prospects of Bradykinin Application in Cardiosurgical Praxis. *Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk = Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2015; 70 (2): 188–195. Doi: 10.15690/vramn.v70i2.1312)

Введение

Адаптивный феномен ишемического прекондиционирования (ИП, ischemic preconditioning) был открыт в 1986 г. С.Е. Murry и соавт. [1]. Суть феномена сводится к тому, что после нескольких сеансов кратковременной ишемии и реперфузии миокард становится устойчивым к действию длительной ишемии и реперфузии, т.е. формируется срочная адаптация сердца к длительной гипоксии и реоксигенации [1]. Хотя с момента открытия феномена прошло уже почти 30 лет, интерес к нему не ослабевает, потому что изучение его молекулярных механизмов в перспективе может помочь в создании принципиально новых лекарственных препаратов, способных предупреждать ишемические и реперфузионные повреждения сердца, с которыми нередко сталкиваются клиницисты в своей практике. Речь, прежде всего, идет о биологически активных веществах, которые являются триггерами ИП.

Для подобных триггеров характерно увеличение их содержания в ткани миокарда в ответ на кратковременную ишемию и реперфузию. Блокада рецепторов этих веществ или ингибирование их синтеза предотвращают адаптацию миокарда к длительной ишемии—реперфузии после ИП. Фармакологические агенты, сходные по молекулярной структуре с триггерами ИП, повышают толерантность сердца к действию ишемии—реперфузии.

Брадикинин является пептидом, состоящим из 9 аминокислотных остатков (Arg-Pro-Pro-Gly-Phe-Ser-Pro-Phe-Arg) [2]. Близкий к нему пептид каллидин состоит из 10 аминокислотных остатков (Lys-Arg-Pro-Pro-Gly-Phe-Ser-Pro-Phe-Arg) [3]. Брадикинин и каллидин образуются во многих органах и тканях, включая сердце и артерии [3, 4]. Синтез брадикинина осуществляет фермент калликреин из высокомолекулярных предшественников, называемых HMW-кининогенами [2, 3], а каллидин образуется из LMW-кининогенов под действием калликреина [3]. Оба пептида обладают высоким сродством к конститутивным В2-рецепторам брадикинина [3], которые присутствуют во многих клетках и, в частности, на сарколемме кардиомиоцитов [4]. Фермент кининаза I отщепляет от брадикинина и каллидина аргинин, образовавшиеся Des-Arg9-каллидин и Des-Arg9-брадикинин активируют индуцибельный В1-рецептор, синтез которого индуцируют многие факторы, включая гипоксию [3, 4]. Поскольку статья посвящена кардиоваскулярным эффектам брадикинина, в дальнейшем речь пойдет, главным образом, об этом пептиде. Гидролиз брадикинина и каллидина катализирует ряд ферментов, включая ангиотензинконвертазу (ангиотензинпревращающий фермент), поэтому ингибиторы указанного фермента не только предотвращают синтез ангиотензина II, но и увеличивают уровень брадикинина в тканях [2]. Брадикинин является мощным вазодилататором, осуществляющим свое сосудорасширяющее действие через усиление синтеза простагландина, NO, эндотелий зависимо гиперполяризующего фактора [4]. Кинины ингибируют агрегацию тромбоцитов и активируют тканевый пламиноген [4]. Экзогенный брадикинин способен вызывать типичную воспалительную реакцию, а эндогенный брадикинин участвует в реализации воспалительного ответа [5]. Рецепторы брадикинина являются Gq- и Gi-сопряженными рецепторами, поэтому их активация приводит к реализации следующей цепочки сигнальных событий [2]: активация фосфолипазы C → увеличение содержания диацилглицеролов в клетке → активация протеинкиназы C (ПКС). Известно, что ПКС является ключевым ферментом ИП, и ее активация обеспечивает повышение толерантности сердца к действию

ишемии—реперфузии [6], поэтому существуют основания предполагать, что брадикинин может быть триггером ИП.

Изменение уровня эндогенного брадикинина при кратковременной ишемии—реперфузии

В 1997 г. J.R. Parrat и соавт. [7] опубликовали результаты своих наблюдений за пациентами с коронарной ангиопластикой. Суть этой процедуры сводится к раздуванию (ишемия) интракоронарного баллона в области стеноза с последующей дефляцией (реперфузия) баллона. У 4 из 5 пациентов после ангиопластики было обнаружено повышение концентрации брадикинина в крови из коронарного синуса [7]. В 1998 г. в экспериментах на свиньях установили, что уровень интерстициального брадикинина (определяли методом микродиализа) увеличивается в 2 раза после двухминутной ишемии и десятиминутной реперфузии [8]. Полученные данные свидетельствуют о том, что брадикинин отвечает одному из критериев, характерному для триггеров ИП, а именно: его содержание в миокарде увеличивается в ответ на кратковременную ишемию—реперфузию.

Фармакологически индуцированное увеличение в миокарде содержания эндогенного брадикинина, каллидин подобного пептида и устойчивость сердца к действию ишемии—реперфузии

В 1993 г. в ходе экспериментов на кроликах было обнаружено, что ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) рамиприлат оказывает инфаркт-лимитирующий эффект [9]. Селективный антагонист В2-рецепторов НОЕ 140 устранял кардиопротекторный эффект рамиприлата. В экспериментах на кроликах японские физиологи показали, что ингибитор АПФ каптоприл оказывает кардиопротекторный эффект при коронароокклюзии и реперфузии [10]. Это эффект не проявлялся на фоне селективной блокады В2-рецепторов. Перечисленные факты говорят о том, что инфаркт лимитирующий эффект рамиприлата и каптоприла является следствием увеличения содержания эндогенного брадикинина или каллидина подобного пептида и активации В2-рецепторов, с которым ингибиторы АПФ не взаимодействуют.

Как известно, одним из ферментов, расщепляющих брадикинин, является нейтральная эндопептидаза [2]. В 2002 г. А. Nakano и соавт. [11] установили, что ингибитор названного фермента тиорфан оказывает инфаркт лимитирующий эффект, который не фиксируется после блокады В2-рецепторов. Этот факт говорит об участии эндогенного брадикинина в повышении толерантности сердца к действию ишемии—реперфузии после применения тиорфана.

Как известно, брадикинин не является единственным агонистом В2-рецепторов. У человека с подобными рецепторами может взаимодействовать каллидин, а у грызунов — каллидин подобный пептид [2]. В экспериментах на изолированном перфузируемом сердце крысы показано, что предварительная перфузия сердца раствором, содержащим каптоприл, существенно повышает устойчивость миокарда к патогенному действию глобальной ишемии—реперфузии [12]. Этот эффект не проявлялся в условиях блокады В2-рецепторов. Применение каптоприла не влияло на уровень брадикинина в перфузате, оттекающем от сердца, но увеличивало в 6 раз выброс из миокарда каллидин подобного пептида [12]. Следовательно

но, у крыс в кардиопротекторном эффекте ингибиторов АПФ ключевую роль может играть каллидин подобный пептид, а не брадикинин.

Эксперименты на генетически модифицированных мышах

В 1997 г. Х.Р. Yang и соавт. [13] сообщили о результатах своих опытов на мышах с делецией (knockout) гена В2-рецептора (В2-КО) и опытах на крысах линии Brown Norway Katholik, у которых нарушен синтез кининогена, предшественника брадикинина. У В2-КО-мышей 1 или 3 цикла кратковременной ишемии—реперфузии не влияли на толерантность сердца к длительной коронароокклюзии и реперфузии. Прекодиционирование не изменяло размер инфаркта у крыс линии Brown Norway Katholik [13]. В 2005 г. V. Griol-Charhbili и соавт. [14] опубликовали результаты своих экспериментов на мышах с делецией гена тканевого калликрина (ТК-/-) или особях, нокаутированных по рецептору В2 (В2-/-). Инфаркт лимитирующий эффект ИП оценивали по соотношению «зона инфаркта» / «область риска» (ЗИ / ОР), где область риска — участок миокарда, подвергшийся воздействию ишемии—реперфузии. У обычных мышей ИП обеспечивало уменьшение индекса ЗИ / ОР на 65%, а у ТК-/- — на 40%. Эти данные, с одной стороны, говорят о том, что кинины участвуют в прекодиционировании, с другой — свидетельствуют, что кинины не являются единственными эндогенными триггерами ИП. Ингибитор АПФ рамиприлат у обычных мышей уменьшал соотношение ЗИ / ОР на 29%, а у мышей ТК-/- не оказывал никакого эффекта на этот показатель. Предварительное введение антагониста В2-рецепторов НОЕ 140 полностью устраняло инфаркт лимитирующий эффект ИП, а применение антагониста В1-рецепторов SSR240612 не влияло на кардиопротекторный эффект прекодиционирования у обычных мышей [14]. Следовательно, в кардиопротекторном эффекте ИП у немодифицированных мышей ключевую роль играют В2-рецепторы. Однако у мышей В2-/- сохраняется инфаркт лимитирующий эффект ИП и рамиприлата. Эти данные противоречат результатам исследования, выполненного Х.Р. Yang и соавт. [13]. Причина противоречия остается неясной. Предварительное введение мышам линии В2-/- препарата SSR240612 устраняло кардиопротекторный эффект ИП и рамиприлата. Авторы установили, что у мышей В2-/- усилена экспрессия В1-рецепторов [14], чем, видимо, объясняется участие этих рецепторов в ИП.

Роль брадикининовых рецепторов в ишемическом прекодиционировании

Венгерские физиологи в экспериментах на собаках установили, что антагонист В2-рецепторов НОЕ 140 устраняет антиаритмический эффект ИП при 25-минутной ишемии [15]. Однако другие исследователи в опытах на крысах продемонстрировали, что В2-рецепторы не участвуют в антиаритмическом эффекте ИП [16]. Физиологи из Швейцарии в опытах на изолированном сердце крысы моделировали ишемию низкого протока (low-flow ischemia) и реперфузию [17]. Они установили, что ИП повышает устойчивость сердца к аритмогенному действию ишемии—реперфузии. Антиаритмический эффект ИП не выявлялся при блокаде В2-рецепторов. Экзогенный брадикинин имитировал антиаритмический эффект преко-

диционирования [17]. Причина подобного противоречия остается неясной.

В 1994 г. американские физиологи в экспериментах на крысах показали, что ИП обеспечивает уменьшение соотношения ЗИ/ОР в 3 раза [18]. Предварительное введение антагониста В2-рецепторов НОЕ 140 полностью устраняло инфаркт лимитирующий эффект ИП. В опытах на кроликах с 30-минутной коронароокклюзией и 3-часовой реперфузией М. Goto и соавт. [19] показали, что прекодиционирование (5 мин ишемии и 10 мин реперфузии) вызывает уменьшение индекса ЗИ/ОР в 3,5 раза. Предварительное введение антагониста В2-рецепторов НОЕ 140 полностью устраняло инфаркт лимитирующий эффект прекодиционирования. Однако, если НОЕ 140 вводили непосредственно перед 30-минутной ишемией, антагонист В2-рецепторов не влиял на кардиопротекторный эффект ИП. Следовательно, для формирования повышенной толерантности сердца к действию длительной ишемии—реперфузии достаточно стимуляции В2-рецепторов в течение нескольких минут. Если 30-минутной коронароокклюзии предшествовали 4 цикла ишемии (5 мин) и реперфузии (10 мин), то предварительная инъекция НОЕ 140 не устраняла инфаркт лимитирующий эффект ИП [19]. По-видимому, при использовании нескольких сеансов прекодиционирования наряду с В2-рецепторами активируются и другие рецепторы (опиоидные, аденозиновые), обеспечивающие толерантность сердца к действию ишемии—реперфузии [6]. Антагонист В2-рецепторов НОЕ 140 устранял ИП-индуцированную толерантность сердца к действию коронароокклюзии в экспериментах на денервированном сердце *in vivo* и в опытах на изолированном перфузируемом сердце кролика [19]. Эти данные говорят о том, что в прекодиционировании ключевую роль играют кардиальные В2-рецепторы.

В 1998 г. немецкие физиологи попытались выяснить рецепторный механизм ИП у свиней с 90-минутной коронароокклюзией и реперфузией (2 ч) [8]. Прекодиционирование воспроизводили с помощью кратковременной ишемии (2, 3, 10 мин) и реперфузии (15 мин). В группе контроля индекс ЗИ/ОР составлял 16%, ИП с помощью 2-минутной ишемии и 15-минутной реперфузии не влияло на ЗИ/ОР, ИП посредством 3-минутной ишемии и 15-минутной реперфузии снижало этот показатель до 9%, а после 10-минутной ишемии и 15-минутной реперфузии соотношение ЗИ/ОР было равно 1,9% [8]. Предварительная инфузия НОЕ 140 устраняла инфаркт-лимитирующий эффект 3-минутной ишемии. Блокада В2-рецепторов с помощью НОЕ 140 не влияла на кардиопротекторный эффект 10-минутной ишемии. Наши данные перекликаются с результатами исследований М. Goto и соавт. [19], которые обнаружили, что блокада В2-рецепторов перед 1-м циклом прекодиционирования устраняет инфаркт лимитирующий эффект ИП, но оказывается неэффективной при использовании 4 циклов прекодиционирования. Вероятно, при «жестком» прекодиционировании достигается максимальная активация всех рецепторов, задействованных в формировании адаптивного феномена прекодиционирования, поэтому блокада брадикининовых рецепторов не устраняет кардиопротекторный эффект ИП. В то же время, при умеренном прекодиционировании наблюдается только частичная активация рецепторов, обеспечивающих толерантность сердца к ишемии—реперфузии, поэтому достаточно заблокировать В2-рецепторы, чтобы протекторный эффект ИП исчез.

Китайские физиологи установили, что ИП повышает толерантность сердца не только к ишемии—реперфузии,

но и увеличивает устойчивость к окислительному стрессу [20]. Эксперименты они проводили на изолированном перфузируемом сердце морской свинки. Окислительный стресс моделировали с помощью перфузии сердца, раствором, содержащим свободный радикал 1,1-дифенил-2-пикрил-гидразил, который вызывал уменьшение силы сокращений, снижал скорость сокращения и расслабления сердца, индуцировал брадикардию, увеличивал уровень малонового диальдегида в миокарде. ИП в значительной степени предупреждало эти негативные проявления окислительного стресса [20]. Блокада В2-рецепторов устраняла «антиоксидантный» эффект ИП. Возможно, что ИП-индуцированное повышение толерантности к окислительному стрессу за счет активации В2-рецепторов вносит определенный вклад в формирование устойчивости сердца к действию длительной ишемии—реперфузии.

Таким образом, представленные данные свидетельствуют, о том, что В2-рецепторы участвуют в формировании инфарктлимитирующего и антиаритмического эффекта ИП. Однако их участие в ИП удастся установить при использовании только 1 или 2 сеансов ишемии (3–5 мин) и реперфузии. При более жестком прекодиционировании (4 сеанса ишемии по 5 мин и реперфузии по 5 мин, или 10-минутная ишемия и реперфузия) выявить участие брадикининовых рецепторов в ИП не удастся, видимо, потому, что при жестком прекодиционировании задействованы другие рецепторы, обеспечивающие толерантность сердца к ишемии—реперфузии. Ишемическое прекодиционирование за счет активации В2-рецепторов обеспечивает повышение толерантности сердца к окислительному стрессу.

Экзогенные агонисты брадикининовых рецепторов имитируют феномен ишемического прекодиционирования

В 1993 г. в опытах на собаках было показано, что с помощью интракоронарной инфузии брадикинина (25 нг/кг в мин) можно добиться повышения устойчивости сердца к аритмогенному действию коронароокклюзии [21]. Другой группе исследователей в опытах на крысах, которым брадикинин вводили в левый желудочек, не удалось подтвердить антиаритмический эффект этого пептида [22]. Изолированное перфузируемое сердце крыс подвергали воздействию ишемии низкого протока (low-flow ischemia) [23]. Согласно данным S.V. Dgiamov и соавт. [23], предварительная перфузия сердца раствором, содержащим брадикинин, не влияла на частоту возникновения ишемических и реперфузионных аритмий. Добавление в перфузионный раствор брадикинина во время ишемии—реперфузии оказывало антиаритмический эффект. Авторы заключили, что брадикинин не является триггером антиаритмического эффекта прекодиционирования.

В 1994 г. Т.М. Wall и соавт. [18] опубликовали результаты своих экспериментов на кроликах, которым в предсердие в течение 5 мин инфузироваи брадикинин за 10 мин до коронароокклюзии (30 мин) и реперфузии (2 ч). Оказалось, что названный пептид способствовал уменьшению индекса ЗИ/ОР в 2 раза. Предварительная блокада В2-рецепторов с помощью НОЕ 140 полностью устраняла инфаркт лимитирующий эффект брадикинина. Следовательно, кардиопротекторный эффект использованного кинина является следствием активации В2-рецепторов. В опытах на изолированном перфузируемом сердце кролика было показано, что 5-минутная перфузия сердца раствором, содержащим брадикинин, за 10 мин до коро-

нароокклюзии и реперфузии способствует снижению соотношения ЗИ/ОР в 2 раза [19]. Ингибитор NO-синтазы L-NAME, ингибитор циклооксигеназы индометацин не влияли на инфаркт лимитирующий эффект брадикинина. Антагонист В2-рецепторов НОЕ 140 полностью устранял инфаркт лимитирующий эффект брадикинина [19]. Также действовали ингибиторы протеинкиназы С (ПКС). Следовательно, стимуляция кардиальных В2-рецепторов обеспечивает повышение толерантности сердца к действию ишемии—реперфузии за счет активации ПКС. Согласно данным М. Goto и соавт. [19], кардиопротекторный эффект брадикинина связан с активацией ПКС, но не зависит от синтеза NO и простаноидов. Сходные данные были получены в экспериментах на изолированном перфузируемом сердце крысы, которое подвергали региональной ишемии (30 мин) и реперфузии (2 ч) [24]. Предварительное добавление в перфузат брадикинина обеспечивало уменьшение ЗИ/ОР в 4 раза по сравнению с контролем (ишемия—реперфузия без препаратов). Антагонист В2-рецепторов НОЕ 140 и хелеритрин, ингибитор ПКС устраняли инфаркт лимитирующий эффект брадикинина. Блокада NO-синтазы не влияла на кардиопротекторный эффект названного пептида [24]. В экспериментах на изолированном перфузируемом сердце крысы было показано, что добавление в перфузионный раствор брадикинина перед ишемией и реперфузией существенно улучшает параметры сократимости сердца в реперфузионном периоде [25]. Предварительное применение НОЕ 140 устраняло инотропный эффект ИП. Несколько иные данные получили J. Feng и соавт. [26]. На изолированном сердце кролика они моделировали кардиоплегическую ишемию. Внесение в перфузионный раствор брадикинина перед кардиopleгией способствовало улучшению параметров сократимости сердца в реперфузионном периоде. Блокада В2-рецепторов или NO-синтазы устраняла инотропный эффект брадикинина. На первый взгляд, эти данные противоречат результатам других исследователей [19, 24], которые обнаружили, что инфаркт-лимитирующий эффект брадикинина не зависит от активности NO-синтазы. Однако, вполне вероятно, что инотропный эффект брадикинина зависит от продукции NO. Кроме того, J. Feng и соавт. [26] использовали редко применяемую в эксперименте модель кардиоплегической ишемии сердца, что также могло сказаться на результатах исследования.

Интересные данные о механизме кардиопротекторного действия брадикинина получили китайские физиологи [27]. В опытах на изолированном перфузируемом сердце крысы они установили, что добавление в перфузионный раствор брадикинина перед глобальной ишемией (30 мин) и реперфузией (30 мин) в 3 раза снижает реперфузионный выброс из миокарда креатинфосфокиназы (КФК), которая является маркером некроза кардиомиоцитов, улучшает показатели сократимости сердца в реперфузионном периоде. Антагонист В2-рецепторов НОЕ 140 устраняет позитивные эффекты брадикинина, что согласуется с результатами вышеупомянутых работ. Кроме того, было установлено, что антагонист рецепторов ген-кальцитонинного пептида (ГКП) CGRP8-37 устраняет антинекротический эффект брадикинина. Также действовал и капсаицин [27], истощающий депо ГКП в афферентных нервных волокнах, иннервирующих сердце и другие органы [28]. Следовательно, цепочка сигнальных событий строится следующим образом: брадикинин → В2-рецепторы → высвобождение ГКП → ГКП-рецепторы → ПКС → повышение толерантности сердца к ишемии—ре-

перфузии. Впрочем, данные китайских физиологов пока не подтверждены другими авторами.

В 2001 г. были опубликованы результаты исследований М.В. Cohen и соавт. [29], которые в экспериментах на изолированном перфузируемом сердце кролика показали, что инфаркт лимитирующий эффект брадикинина на проявляется в условиях ингибирования митохондриальных АТФ-чувствительных K^+ -каналов (митокАТФ-каналы) 5-гидроксида каноатом. Антиоксидант N-2-меркаптопропионилглицин также устранял кардиопротекторный эффект брадикинина [29]. В экспериментах на изолированном перфузируемом сердце было показано [30], что внесение в перфузионный раствор перед глобальной ишемией брадикинина улучшает сократимость сердца в реперфузионном периоде. Указанный эффект брадикинина не проявлялся в условиях ингибирования NO-синтазы, PKC или блокады митокАТФ-каналов [30].

Предполагают, что события в клетке могут развиваться следующим образом: брадикинин \rightarrow В2-рецепторы \rightarrow NO-синтаза \rightarrow NO \rightarrow гуанилатциклаза \rightarrow цГМФ \rightarrow протеинкиназа G \rightarrow митокАТФ-каналы \rightarrow активные формы кислорода (АФК) \rightarrow активация PKC \rightarrow повышение толерантности сердца к ишемии—реперфузии [31, 32].

Существуют и другие дивергентные сигнальные пути реализации кардиопротекторного эффекта брадикинина. В экспериментах на изолированных кардиомиоцитах были получены данные о том, что в кардиопротекторном действии брадикинина помимо АФК принимает участие протеинкиназа Akt (киназа, выделенная из AKR Thymoma cell line) [33]. В опытах на изолированном перфузируемом сердце кролика установлено, что брадикинин не только усиливает продукцию АФК, но и активирует тандем MEK—ERK [34], где MEK — митогенактивированная протеинкиназа (mitogen-activated protein kinase), ERK — экстрацеллюлярная сигнарегулируемая киназа (extracellular signal-regulated kinase). По мнению авторов, в активации этих киназ важную роль играет трансактивация EGF-рецепторов (рецепторов эпидермального фактора роста, epidermal growth factor) [34]. Год спустя тем же авторским коллективом были получены косвенные данные против трансактивации EGF-рецепторов в ответ на стимуляцию брадикининовых рецепторов [35]. Трансактивации рецепторов как механизму внутриклеточной сигнализации в настоящее время уделяется большое внимание [36]. Полагают, что трансактивация EGF-рецепторов обеспечивает повышение активности тандема PI3K—Akt, где PI3K — phosphatidylinositol-3-kinase (фосфатидилинозитол-3-киназа), и тандема MEK—ERK [36], поэтому остается неясным, как сигнал с В2-рецептора передается на указанные киназы, если не происходит трансактивации EGF-рецептора.

В экспериментах на изолированном перфузируемом сердце, подвергнутом кардиоплегической ишемии, продемонстрировано, что брадикинин препятствует апоптозу кардиомиоцитов [37]. Антиапоптотное действие брадикинина авторы объясняют фосфорилированием белка Bad (Bcl-xL/Bcl-2-associated death promoter protein), регулирующего открытие МРТ-поры (поры, регулирующей проницаемость митохондрий, mitochondrial permeability transition pore). Открытие названной поры вызывает гибель клетки в результате апоптоза [38], а фосфорилирование белка Bad препятствует открытию МРТ-поры [37]. В связи с этим следует отметить, что вышеупомянутая Akt-киназа ингибирует апоптоз [39, 40], возможно, за счет фосфорилирования белка Bad.

Таким образом, экзогенный брадикинин имитирует инфаркт-лимитирующий, инотропный, антиапоптотный эффект ишемического прекодиционирования. В то же время, брадикинин не является триггером антиаритмического эффекта ИП. Реализация кардиопротекторного эффекта ИП осуществляется за счет активации по меньшей мере 3 сигнальных путей. Первый: брадикинин \rightarrow В2-рецепторы \rightarrow NO \rightarrow гуанилатциклаза \rightarrow цГМФ \rightarrow протеинкиназа G \rightarrow митокАТФ-каналы \rightarrow АФК \rightarrow активация PKC \rightarrow кардиопротекция. Второй: брадикинин \rightarrow В2-рецепторы \rightarrow высвобождение ГКП \rightarrow ГКП-рецепторы \rightarrow PKC \rightarrow кардиопротекция. Третий: брадикинин \rightarrow В2-рецепторы \rightarrow MEK—ERK, PI3K—Akt \rightarrow кардиопротекция.

Возможность применения в кардиохирургической практике

Наиболее распространенным кардиохирургическим вмешательством является коронарное шунтирование (КШ), которое часто выполняют в условиях кардиоплегической остановки (глобальной ишемии) сердца, поэтому мы проанализируем экспериментальные работы, посвященные кардиопротекторным эффектам брадикинина в условиях кардиоплегии сердца.

Выше мы уже сообщали об антиапоптотном эффекте брадикинина в условиях моделирования кардиоплегической остановки изолированного сердца [37]. В 2005 г. тот же коллектив исследователей опубликовал результаты экспериментов на изолированном перфузируемом сердце кролика, которое подвергали 60-минутной глобальной кардиоплегической ишемии и последующей реперфузии [41]. Оказалось, что подобное воздействие вызывает нарушение эндотелийзависимой вазодилатации коронарных артерий.

Предварительная 10-минутная перфузия сердца раствором, содержащим брадикинин, предупреждала появление эндотелиальной дисфункции [41]. Представленные данные свидетельствуют о том, что брадикинин может предупреждать повреждения сердца, вызванные кардиоплегической ишемией и реперфузией.

Установлено, что сама кардиоплегия может вызывать увеличение содержания эндогенного брадикинина. Так, через 15 мин после КШ уровень брадикинина в плазме крови увеличивался в 3 раза по сравнению с исходными значениями до операции [42]. В ходе операции отмечалось дальнейшее увеличение содержания брадикинина в крови. К исходным значениям этот показатель возвращался только через 24 ч после КШ [42]. По данным D.J. Campbell и соавт. [43], через 10 мин после начала КШ уровень брадикинина в артериальной крови возрастает в 20 раз по сравнению с аналогичным показателем до операции. Затем наблюдается снижение концентрации пептида. Однако этот показатель остается повышенным по меньшей мере в течение 10 ч после КШ [43]. Учитывая вышеприведенные данные, можно полагать, что подобное увеличение содержания брадикинина в крови носит защитно-приспособительное значение.

Мы уже приводили экспериментальные данные о том, что ингибиторы АПФ оказывают кардиопротекторный эффект, связанный с увеличением уровня эндогенного брадикинина. В 2007 г. М.А. Leesag и соавт. [44] попытались выяснить, может ли ингибитор АПФ эналаприлат повышать устойчивость сердца к ишемии—реперфузии во время коронарной ангиопластики (чрескожное коронарное вмешательство, ЧКВ). Оказалось, что названный препарат предотвращает подъем сегмента ST во время ан-

гиопластики [44]. Аналогичные данные получили I. Ungi и соавт. [45]. Эти факты говорят о том, что ингибиторы АПФ повышают устойчивость сердца человека к действию ишемии.

В 1999 г. М.А. Leesag и соавт. [46] опубликовали результаты своих клинических наблюдений над пациентами с ЧКВ. Брадикинин инфузирова­ли интракоронарно в течение 10 мин перед ЧКВ. Выяснилось, что названный пептид достоверно уменьшает подъем сегмента ST во время раздувания (ишемия) интракоронарного баллона. Следовательно, брадикинин усиливает толерантность сердца человека к ишемии.

Брадикинин может усиливать резистентность сердца человека к действию кардиоплегической ишемии. Пациентам перед КШ внутривенно в течение 6 мин инфузиро­вали брадикинин со скоростью 4 мкг/мин [47]. Пептид вызывал снижение артериального давления на 27%. Брадикинин способствовал достоверному снижению уровня кардиоспецифического маркера некроза кардиомиоцитов КФК-МВ в сыворотке крови в послеоперационном периоде, что свидетельствует о кардиопротекторном эффекте этого кинина. В то же время кардиохирургам не удалось обнаружить статистически значимого влияния кинина на уровень кардиоспецифического тропонина I [47]. Эти данные были подтверждены в более поздней публикации того же авторского коллектива [48]. По-видимому, доза пептида оказалась недостаточной, чтобы существенно повысить толерантность сердца к ишемии–реперфузии. Однако дальнейшее увеличение скорости инфузии брадикинина не представляется возможным, поскольку кинин оказывает выраженный гипотензивный эффект.

По мнению Н. Heitsch [3], говорить о перспективах клинического применения агонистов В2-рецепторов можно будет после создания препаратов, лишенных гипотензивных и провоспалительных свойств. Уже проведены доклинические испытания пептидных (JMV-1116, RMP-7) и непептидных (FR-190997, FR-191413) агонистов В2-рецепторов [3]. К сожалению, эти препараты обладали провоспалительными и гипотензивными свойствами [3].

Заключение

Содержание брадикинина в миокарде увеличивается в ответ на кратковременную ишемию–реперфузию, что является одним из доказательств его триггерной роли в ИП. Фармакологически индуцированное увеличение в миокарде содержания эндогенного брадикинина и каллидин-подобного пептида повышает устойчивость сердца к действию ишемии–реперфузии. Эксперименты на генетически модифицированных мышях свидетельствуют о том, что кинины участвуют в пре­кондиционировании, но не являются единственными эндогенными триггерами пре­кондиционирования. Блокада В2-рецепторов

устраняет антиаритмический, инфаркт лимитирующий эффект пре­кондиционирования, элиминирует ИП-индуцированную устойчивость сердца к окислительному стрессу. При «жестком» пре­кондиционировании (один сеанс десятиминутной ишемии или несколько сеансов ишемии–реперфузии) достигается максимальная активация всех рецепторов, задействованных в формировании адаптивного феномена пре­кондиционирования, поэтому блокада брадикининовых рецепторов не устраняет кардиопротекторный эффект ИП. Экзогенный брадикинин имитирует инотропный, антиапоптозный и кардиопротекторный эффект пре­кондиционирования, но не воспроизводит антиаритмический эффект пре­кондиционирования. Внутривенная или интракоронарная инфузия брадикинина усиливает толерантность сердца человека к ишемии–реперфузии. Реализация кардиопротекторного эффекта ИП осуществляется за счет активации по меньшей мере трех сигнальных путей. Первый: брадикинин → В2-рецепторы → NO• → гуанилатциклаза → цГМФ → протеинкиназа G → митоКАТФ-каналы → АФК → активация ПКС → кардиопротекция. Второй: брадикинин → В2-рецепторы → высвобождение ГКП → ГКП-рецепторы → ПКС → кардиопротекция. Третий: брадикинин → В2-рецепторы → МЕК-ERK, PI3K-Акт → кардиопротекция. Говорить о перспективах клинического применения агонистов В2-рецепторов можно будет после создания агонистов В2-рецепторов, лишенных гипотензивных и провоспалительных свойств.

193

Источник финансирования

Работа выполнена при поддержке РФФИ (гранты №№ 14-04-90004, 13-04-98049, 14-04-31009, 14-04-31005, 15-54-53003, 15-54-53021) и Российского научного фонда (РНФ), грант 14-15-00008, а также по результатам конкурса РНФ «Проведение фундаментальных научных исследований и поисковых научных исследований вновь создаваемыми научной организацией и вузом совместно с лабораториями».

Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки / конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

Выражение признательности

Авторы благодарят за техническую помощь Н.А. Данильченко.

ЛИТЕРАТУРА

- Murry C.E., Jennings R.B., Reimer K.A. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation*. 1986; 74 (5): 1124–1136.
- Kakoki M., Smithies O. The kallikrein-kinin system in health and in diseases of the kidney. *Kidney Int*. 2009; 75 (10): 1019–1030.
- Heitsch H. The therapeutic potential of bradykinin B2 receptor agonists in the treatment of cardiovascular disease. *Exp. Opin. Investig. Drugs*. 2003; 12 (5): 759–770.
- Messadi-Laribi E., Griol-Charhbil V., Gaies E., Vincent M.P., Heudes D., Meneton P., Alhenc-Gelas F., Richer C. Cardioprotection and kallikrein-kinin system in acute myocardial ischaemia in mice. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol*. 2008; 35 (4): 489–493.
- Leeb-Lundberg L.M., Marceau F., Müller-Esterl W., Pettibone D.J., Zuraw B.L. International union of pharmacology. XLV. Classification of the kinin receptor family: from molecular mechanisms to pathophysiological consequences. *Pharmacol. Rev*. 2005; 57 (1): 27–77.

6. Маслов Л.Н., Лишманов Ю.Б., Соленкова Н.В. Адаптация миокарда к ишемии. Первая фаза ишемического preconditionирования. *Успехи физиологических наук*. 2006; 37 (3): 25–41.
7. Parratt J.R., Vegh A., Zeitlin I.J., Ahmad M., Oldroyd K., Kaszala K., Papp J.G. Bradykinin and endothelial cardiac myocyte interactions in ischemic preconditioning. *Am. J. Cardiol.* 1997; 80 (3): 124–131.
8. Schulz R., Post H., Vahlhaus C., Heusch G. Ischemic preconditioning in pigs: a graded phenomenon: its relation to adenosine and bradykinin. *Circulation*. 1998; 98 (10): 1022–1029.
9. Hartman J.C., Wall T.M., Hullinger T.G., Shebuski R.J. Reduction of myocardial infarct size in rabbits by ramiprilat: reversal by the bradykinin antagonist HOE 140. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1993; 21 (6): 996–1003.
10. Miki T., Miura T., Ura N., Ogawa T., Suzuki K., Shimamoto K., Iimura O. Captopril potentiates the myocardial infarct size-limiting effect of ischemic preconditioning through bradykinin B2 receptor activation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1996; 28 (6): 1616–1622.
11. Nakano A., Miura T., Miki T., Nozawa Y., Ichikawa Y., Ura N., Shimamoto K. Effects of neutral endopeptidase 24.11 inhibition on myocardial infarct size and ischemic preconditioning in rabbits. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 2002; 366 (4): 335–342.
12. Liu X., Lukasova M., Zubakova R., Lewicka S., Hilgenfeldt U. Kallidin-like peptide mediates the cardioprotective effect of the ACE inhibitor captopril against ischaemic reperfusion injury of rat heart. *Brit. J. Pharmacol.* 2006; 148 (6): 825–832.
13. Yang X.P., Liu Y.H., Scicli G.M., Webb C.R., Carretero O.A. Role of kinins in the cardioprotective effect of preconditioning: study of myocardial ischemia/reperfusion injury in B2 kinin receptor knockout mice and kininogen-deficient rats. *Hypertension*. 1997; 30 (3 Pt. 2): 735–740.
14. Griol-Charhbil V., Messadi-Laribi E., Bascands J.L., Heudes D., Meneton P., Giudicelli J.F., Alhenc-Gelas F., Richer C. Role of tissue kallikrein in the cardioprotective effects of ischemic and pharmacological preconditioning in myocardial ischemia. *FASEB J.* 2005; 19 (9): 1172–1174.
15. Vegh A., Papp J.G., Parratt J. Attenuation of the antiarrhythmic effects of ischaemic preconditioning by blockade of bradykinin B2 receptors. *Brit. J. Pharmacol.* 1994; 113 (4): 1167–1172.
16. Miura T., Ishimoto R., Sakamoto J., Tsuchida A., Suzuki K., Ogawa T., Shimamoto K., Iimura O. Suppression of reperfusion arrhythmia by ischemic preconditioning in the rat: is it mediated by the adenosine receptor, prostaglandin, or bradykinin receptor? *Basic Res. Cardiol.* 1995; 90 (3): 240–246.
17. Driamov S., Bellahcene M., Ziegler A., Barbosa V., Traub D., Butz S., Buser P.T., Zaugg C.E. Antiarrhythmic effect of ischemic preconditioning during low flow ischemia. The role of bradykinin and sarcolemmal versus mitochondrial ATP-sensitive K⁺ channels. *Basic Res. Cardiol.* 2004; 99 (4): 299–308.
18. Wall T.M., Sheehy R., Hartman J.C. Role of bradykinin in myocardial preconditioning. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1994; 270 (2): 681–689.
19. Goto M., Liu Y., Yang X.M., Ardell J.L., Cohen M.V., Downey J.M. Role of bradykinin in protection of ischemic preconditioning in rabbit hearts. *Circ. Res.* 1995; 77 (3): 611–621.
20. Jin Z.Q., Chen X. Bradykinin mediates myocardial ischaemic preconditioning against free radical injury in guinea-pig isolated heart. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 1998; 25 (11): 932–935.
21. Vegh A., Papp J.G., Szekeres L., Parratt J.R. Prevention by an inhibitor of the L-arginine-nitric oxide pathway of the antiarrhythmic effects of bradykinin in anesthetized dogs. *Brit. J. Pharmacol.* 1993; 110 (1): 18–19.
22. Sun W., Wainwright C.L. The potential antiarrhythmic effects of exogenous and endogenous bradykinin in the ischaemic rat heart *in vivo*. *Coron. Artery Dis.* 1994; 5 (6): 541–550.
23. Driamov S.V., Bellahcene M., Butz S., Buser P.T., Zaugg C.E. Bradykinin is a mediator, but unlikely a trigger, of antiarrhythmic effects of ischemic preconditioning. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2007; 18 (1): 93–99.
24. Bugge E., Ytrehus K. Bradykinin protects against infarction but does not mediate ischemic preconditioning in the isolated rat heart. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 1996; 28 (12): 2333–2341.
25. Starkopf J., Bugge E., Ytrehus K. Preischemic bradykinin and ischaemic preconditioning in functional recovery of the globally ischaemic rat heart. *Cardiovasc. Res.* 1997; 33 (1): 63–70.
26. Feng J., Li H., Rosenkranz E.R. Bradykinin protects the rabbit heart after cardioplegic ischemia via NO-dependent pathways. *Ann. Thorac. Surg.* 2000; 70 (6): 2119–2124.
27. Song Q.J., Li Y.J., Deng H.W. Cardioprotective effect of bradykinin-induced preconditioning mediated by calcitonin gene-related peptide in isolated rat heart. *Acta Pharmacol. Sin.* 1999; 20 (2): 162–166.
28. Burgdorf C., Dendorfer A., Kurz T., Richardt G. Calcitonin gene-related peptide does not interact with sympathetic activity in myocardial ischemia. *Regul. Pept.* 2005; 125 (1–3): 99–102.
29. Cohen M.V., Yang X.M., Liu G.S., Heusch G., Downey J.M. Acetylcholine, bradykinin, opioids, and phenylephrine, but not adenosine, trigger preconditioning by generating free radicals and opening mitochondrial K_{ATP} channels. *Circ. Res.* 2001; 89 (3): 273–278.
30. Yoshida H., Kusama Y., Kodani E., Yasutake M., Takano H., Atarashi H., Kishida H., Takano T. Pharmacological preconditioning with bradykinin affords myocardial protection through NO-dependent mechanisms. *Int. Heart J.* 2005; 46 (5): 877–887.
31. Oldenburg O., Qin Q., Krieg T., Yang X.M., Philipp S., Critz S.D., Cohen M.V., Downey J.M. Bradykinin induces mitochondrial ROS generation via NO, cGMP, PKG, and mitoKATP channel opening and leads to cardioprotection. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2004; 286 (1): 468–476.
32. Cohen M.V., Downey J.M. Is it time to translate ischemic preconditioning's mechanism of cardioprotection into clinical practice? *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* 2011; 16 (3–4): 273–280.
33. Krieg T., Qin Q., Philipp S., Alexeyev M.F., Cohen M.V., Downey J.M. Acetylcholine and bradykinin trigger preconditioning in the heart through a pathway that includes Akt and NOS. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2004; 287 (6): 2606–2611.
34. Philipp S., Critz S.D., Cui L., Solodushko V., Cohen M.V., Downey J.M. Localizing extracellular signal regulated kinase (ERK) in pharmacological preconditioning's trigger pathway. *Basic Res. Cardiol.* 2006; 101 (2): 159–167.
35. Cohen M.V., Philipp S., Krieg T., Cui L., Kuno A., Solodushko V., Downey J.M. Preconditioning mimetics bradykinin and DADLE activate PI3-kinase through divergent pathways. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2007; 42 (4): 842–851.
36. Маслов Л.Н., Хедрик Дж.П., Мешоулам Р., Крылатов А.В., Лишманов А.Ю., Барзах Е.И., Нарыжная Н.В., Жанг И. Роль трансактивации рецепторов в кардиопротекторных эффектах preconditionирования и postconditionирования. *Российский физиологический журнал*. 2012; 98 (3): 305–317.
37. Feng J., Bianchi C., Sandmeyer J.L., Sellke F.W. Bradykinin preconditioning improves the profile of cell survival proteins and limits apoptosis after cardioplegic arrest. *Circulation*. 2005; 112 (9): 190–195.
38. Halestrap A.P. Calcium, mitochondria and reperfusion injury: a pore way to die. *Biochem. Soc. Trans.* 2006; 34 (Pt. 2): 232–237.
39. Маслов Л.Н., Мрочек А.Г., Шелёткин И.А., Хедрик Дж.П., Хануш Л., Барзах Е.И., Лишманов А.Ю., Горбунов А.С., Цибульников С.Ю., Байков А.Н. Роль протеинкиназа в формировании адаптивного феномена ишемического postconditionирования сердца. *Российский физиологический журнал*. 2013; 99 (4): 433–452.
40. Kandal E.S., Hay N. The regulation and activities of the multifunctional serine/threonine kinase Akt/PKB. *Exp. Cell. Res.* 1999; 253 (1): 210–229.

41. Feng J., Bianchi C., Li J., Sellke F.W. Bradykinin preconditioning preserves coronary microvascular reactivity during cardioplegia reperfusion. *Ann. Thorac. Surg.* 2005; 79 (3): 911–916.
42. Cugno M., Nussberger J., Biglioli P., Alamanni F., Coppola R., Agostoni A. Increase of bradykinin in plasma of patients undergoing cardiopulmonary bypass: the importance of lung exclusion. *Chest.* 2001; 120 (6): 1776–1782.
43. Campbell D.J., Dixon B., Kladis A., Kemme M., Santamaria J.D. Activation of the kallikrein–kinin system by cardiopulmonary bypass in humans. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2001; 281 (4): 1059–1070.
44. Leesar M.A., Jneid H., Tang X.L., Bolli R. Pretreatment with intracoronary enalaprilat protects human myocardium during percutaneous coronary angioplasty. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007; 49 (15): 1607–1610.
45. Ungi I., Pálincás A., Nemes A., Ungi T., Thury A., Sepp R., Horváth T., Forster T., Végh A. Myocardial protection with enalaprilat in patients unresponsive to ischemic preconditioning during percutaneous coronary intervention. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 2008; 86 (12): 827–834.
46. Leesar M.A., Stoddard M.F., Manchikalapudi S., Bolli R. Bradykinin induced preconditioning in patients undergoing coronary angioplasty. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1999; 34 (3): 639–650.
47. Wei M., Wang X., Kuukasjärvi P., Laurikka J., Rinne T., Honkonen E.L., Tarkka M. Bradykinin preconditioning in coronary artery bypass grafting. *Ann. Thorac. Surg.* 2004; 78 (2): 492–497.
48. Wang X., Wei M., Kuukasjärvi P., Laurikka J., Rinne T., Moilanen E., Tarkka M. The anti-inflammatory effect of bradykinin preconditioning in coronary artery bypass grafting (bradykinin and preconditioning). *Scand. Cardiovasc. J.* 2009; 43 (1): 72–79.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Маслов Леонид Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, руководитель лаборатории экспериментальной кардиологии НИИ кардиологии; доцент кафедры экономики природопользования Национального исследовательского Томского политехнического университета

Адрес: 634012, Томск, ул. Киевская, д. 111А, тел.: +7 (3822) 26-21-74, e-mail: Maslov@cardio-tomsk.ru

Нарыжная Наталья Владимировна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории экспериментальной кардиологии НИИ кардиологии

Адрес: 634012, Томск, ул. Киевская, д. 111А, тел.: +7 (3822) 26-21-74, e-mail: natalynar@yandex.ru

Подоксенов Юрий Кириллович, доктор медицинских наук, руководитель отделения реанимации НИИ кардиологии

Адрес: 634012, Томск, ул. Киевская, д. 111А, тел.: +7 (3822) 26-21-74, e-mail: Maslov@cardio-tomsk.ru

Горбунов Александр Сергеевич, кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник лаборатории экспериментальной кардиологии НИИ кардиологии

Адрес: 634012, Томск, ул. Киевская, д. 111А, тел.: +7 (3822) 26-21-74, e-mail: barabator@sibmail.com

Zhang Yi, доктор философии, профессор и директор отдела физиологии Хебейского медицинского университета

Адрес: Hebei Medical University, 361 East zhongshan Road, Shijiazhuang 050017, China, e-mail: zhyhenry@hotmail.com

Pei Jian-Ming, доктор философии, профессор отдела физиологии Четвертого Военно-медицинского университета

Адрес: Fourth Military Medical University, No 169, West Changle Road, Xi'an 710032, Shaanxi Province, China, e-mail: Jmpei8@fmmu.edu.cn