

## БИОХИМИЯ BIOCHEMISTRY

### РЕГУЛЯЦИЯ СВОБОДНОРАДИКАЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕРМИИ У ЗДОРОВЫХ ДОБРОВОЛЬЦЕВ И БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА ВО ВРЕМЯ ВОЛН ЛЕТНЕЙ ЖАРЫ

Тихазе А.К.,  
Коновалова Г.Г.,  
Осяева М.К.,  
Смирнова М.Д.,  
Мартынюк Т.В.,  
Ланкин В.З.

ФГБУ «Национальный медицинский  
исследовательский центр кардиологии»  
Министерства здравоохранения  
Российской Федерации (121552,  
г. Москва, 3-я Черепковская ул., 15а,  
Россия)

Автор, ответственный за переписку:  
**Ланкин Вадим Зиновьевич,**  
e-mail: info@cardioweb.ru

#### РЕЗЮМЕ

**Обоснование.** В связи с ухудшающимся прогнозом по глобальному повышению температуры в мире представляется актуальным изучение влияния аномальной жары на системные процессы регуляции у людей с хроническими заболеваниями, в частности ишемической болезнью сердца (ИБС).

**Цель исследования:** изучить влияние гипертермии на показатели окислительного стресса у больных с различной степенью тяжести ишемической болезни сердца (ИБС) и здоровых людей.

**Методы исследования.** Изучались показатели окислительного стресса (уровень малонового диальдегида – МДА, активность *Cu,Zn*-содержащей супероксиддисмутазы – *Cu,Zn*-СОД) у здоровых людей в условиях искусственно моделируемой гипертермии и у пациентов с различной тяжестью течения ИБС при воздействии волн летней жары.

**Результаты.** При моделировании гипертермии у здоровых добровольцев выявлены проявления окислительного стресса, заключающиеся в увеличении содержания МДА в плазме крови. Одновременно отмечено увеличение активности утилизирующего активные формы кислорода фермента – *Cu,Zn*-СОД. Увеличение активности *Cu,Zn*-СОД происходит с некоторой задержкой по сравнению с накоплением МДА, что объяснимо продолжительностью процесса индукции биосинтеза фермента *de novo*. При исследовании пациентов с риском смертности от заболеваний сердечно-сосудистой системы по шкале SCORE (без осложнённого течения ИБС) было показано, что во время волн летней жары в плазме крови также происходит накопление МДА при одновременном увеличении активности эритроцитарной *Cu,Zn*-СОД. В группе больных ИБС с выраженным поражением коронарных сосудов (по данным ангиографии) во время волн летней жары было выявлено нарушение регуляции свободнорадикальных процессов, заключающееся в значительном накоплении МДА в плазме крови без компенсаторного увеличения активности эритроцитарной *Cu,Zn*-СОД.

**Заключение.** Выявлено нарушение регуляции свободнорадикальных процессов у пациентов с тяжёлым клиническим течением ИБС.

**Ключевые слова:** окислительный стресс, малоновый диальдегид, эритроцитарная *Cu,Zn*-супероксиддисмутаза, гипертермия, атеросклероз, ишемическая болезнь сердца

**Для цитирования:** Тихазе А.К., Коновалова Г.Г., Осяева М.К., Смирнова М.Д., Мартынюк Т.В., Ланкин В.З. Регуляция свободнорадикальных процессов при экспериментальной гипертермии у здоровых добровольцев и больных ишемической болезнью сердца во время волн летней жары. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(5): 19-29. doi: 10.29413/ABS.2021-6.5.3

Статья получена: 15.07.2021

Статья принята: 14.10.2021

Статья опубликована: 17.11.2021

## REGULATION OF FREE RADICAL PROCESSES IN HEALTHY VOLUNTEERS DURING EXPERIMENTAL HYPERTHERMIA AND IN PATIENTS WITH CORONARY ARTERY DISEASE DURING SUMMER HEAT WAVES

Tikhaze A.K.,  
Konovalova G.G.,  
Osyaeva M.K.,  
Smirnova M.D.,  
Martynyuk T.V.,  
Lankin V.Z.

National Medical Research Center  
of Cardiology of Ministry of Health  
of the Russian Federation  
(3-ya Cherepkovskaya str. 15a, Moscow  
121552, Russian Federation)

Corresponding author:  
**Vadim Z. Lankin,**  
e-mail: lankin0309@mail.ru

### ABSTRACT

**Background.** In view of the worsening forecast for global temperature rise worldwide, it seems relevant to study the effects of abnormal heat waves on systemic regulatory processes in people with chronic diseases, in particular coronary artery disease (CAD).

**Aims.** This study aimed to investigate the effect of hyperthermia on oxidative stress parameters in patients with various severity of CAD and in healthy subjects.

**Materials and methods.** We studied the level of malonic dialdehyde (MDA) and the activity of Cu,Zn-containing superoxide dismutase (Cu,Zn-SOD) in healthy subjects under conditions of 30-day long simulated hyperthermia and in patients with different severity of CAD after the summer heat waves

**Results.** We revealed signs of oxidative stress in healthy volunteers during model hyperthermia that manifested as an increase in content of MDA in blood plasma. At the same time we observed increasing activity of Cu,Zn-SOD in erythrocytes that utilizes reactive oxygen species. The increase of Cu,Zn-SOD activity started with a certain latency what also can be explained by de novo enzyme biosynthesis induction. We also studied oxidative stress parameters in patients at high and moderate cardiovascular risk according to the SCORE risk chart with uncomplicated CAD course and in patients with complicated CAD with severe coronary damage according to angiography during the summer heat waves. We observed accumulation of MDA in blood plasma and increasing activity of erythrocyte Cu,Zn-SOD in patients with uncomplicated CAD. At the same time we noted that accumulation of MDA in blood plasma was not followed by any increase in activity of red blood cell Cu,Zn-SOD in patients with severe complicated CAD. This fact indicates dysregulation of free radical processes in patients with severe course of CAD during the heat waves.

**Conclusions.** The dysregulation of free-radical processes in patients with a severe clinical course of CAD has been revealed.

**Key words:** oxidative stress, malonic dialdehyde, Cu,Zn-containing superoxide dismutase, hyperthermia, atherosclerosis, coronary artery disease

Received: 15.07.2021  
Accepted: 14.10.2021  
Published: 17.11.2021

**For citation:** Tikhaze A.K., Konovalova G.G., Osyaeva M.K., Smirnova M.D., Martynyuk T.V., Lankin V.Z. Regulation of free radical processes in healthy volunteers during experimental hyperthermia and in patients with coronary artery disease during summer heat waves. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(5): 19-29. doi: 10.29413/ABS.2021-6.5.3

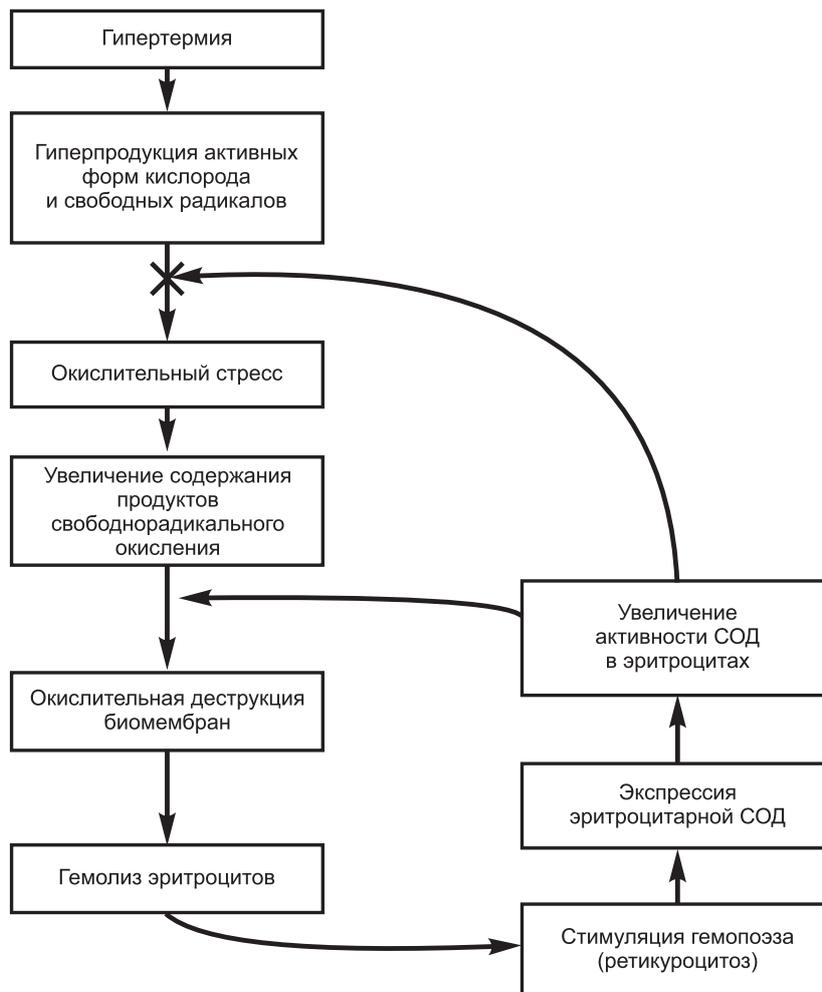
**ОБОСНОВАНИЕ**

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) превалируют по смертности населения среди неинфекционных болезней. Аномальные изменения погодных условий и, прежде всего, волны летней жары, как было показано в ряде эпидемиологических исследований, сопровождаются обострением хронических заболеваний, увеличением числа госпитализаций и летальных исходов, причём осложнения преимущественно наблюдаются при ССЗ [1–5]. Несмотря на обнаружение связи между экстремальной температурой окружающей среды, частотой осложнений и смертностью от ССЗ [1–5], молекулярные механизмы этого явления до настоящего времени изучены недостаточно.

Окислительный стресс является важным, если не ведущим, фактором развития многих патологических состояний, в том числе ССЗ и, в частности, ишемической болезни сердца (ИБС) [6, 7]. Тем не менее, число работ по исследованию свободнорадикальных процессов при гипертермии *in vivo* и *in vitro* весьма ограничено [8–10].

Учитывая высокую повреждающую способность свободных радикалов [11], очевидно, что в организме должна существовать чёткая регуляция свободнорадикальных процессов с участием специализированных антиоксидантных ферментных систем [11]. Так, в проведённом нами экспериментальном исследовании на животных было показано, что линейное увеличение содержания кислорода в атмосфере при нормальном давлении (гипероксия) сопровождается резким увеличением активности Cu,Zn-СОД в крови [12]. Можно полагать, что гипертермия также должна вызывать включение регуляторных процессов, направленных на подавление гиперпродукции активных форм кислорода (АФК) и свободных радикалов в тканях для уменьшения выраженности окислительного стресса (рис. 1).

При окислительном стрессе вследствие гиперпродукции АФК происходит увеличение содержания первичных и вторичных продуктов свободнорадикального окисления, преимущественно в легко окисляемых полиеновых липидах, включая ненасыщенные фосфолипиды биомембран. Этот процесс может сопровождаться окис-



**РИС. 1.** Ферментный механизм регуляции свободнорадикального окисления при гипертермии

**FIG. 1.** Enzymatic regulation of free radical processes during hyperthermia

лительной деструкцией биомембран, в частности мембран красных кровяных клеток [13] (рис. 1). Частичный гемолиз эритроцитов (гемолитическая анемия) [13] неизбежно должен вызывать ответную стимуляцию гемопоэза за счёт образования ретикулоцитов. В ядерных клетках происходит экспрессия генов Cu,Zn-СОД и индукция биосинтеза фермента, что приводит к увеличению активности Cu,Zn-СОД в эритроцитах (рис. 1). Увеличение активности Cu,Zn-СОД усиливает утилизацию супероксидных анион-радикалов, препятствуя образованию других АФК и вызывая снижение выраженности окислительного стресса (рис. 1). Описанным образом должна осуществляться нормальная регуляция свободнорадикальных процессов в организме в условиях увеличения генерирования АФК (при окислительном стрессе). Тем не менее, в экстремальных условиях регуляция свободнорадикальных процессов может нарушаться, что и является причиной развития патологических процессов, включая ССЗ и их осложнения. Можно полагать, что активизация свободнорадикальных процессов при гипертермии должна сопровождаться компенсаторным увеличением эффективности ферментной системы утилизации АФК и свободных радикалов. При исследовании параметров окислительного стресса у больных атеросклерозом было обнаружено, что увеличение уровня маркера окислительного стресса – малонового диальдегида (МДА) не сопровождается компенсаторным увеличением активности Cu,Zn-СОД, т. е. имеет место нарушение нормальной регуляции свободнорадикальных процессов [6, 7]. Исходя из этого, в настоящей работе представлялось необходимым исследовать информативность ключевых параметров окислительного стресса (уровень МДА в плазме крови и активность Cu,Zn-СОД в эритроцитах) в группах больных ССЗ, в частности ИБС с различной тяжестью атеросклеротического поражения до и после волн летней жары, которые способны провоцировать сердечно-сосудистые осложнения (ССО).

## МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В экспериментальное исследование, которое проводили на базе медико-технического комплекса Института медико-биологических проблем РАН, было включено 6 практически здоровых добровольцев мужского пола в возрасте 22–46 лет. Комплекс предназначен для проведения исследований в условиях искусственно регулируемой среды обитания. По данным предварительного обследования у испытуемых не было выявлено каких-либо требующих коррекции отклонений в состоянии здоровья. В течение 30 дней добровольцы проживали в ограниченной изоляции в искусственно созданных климатических условиях, имевших место в июле-августе 2010 г. в Москве в соответствии с данными Росгидромета РФ. Температура в дневное время внутри комплекса колебалась в пределах 30–38 °С; температура в ночное время составляла 23–31 °С. Все перемещения между помещениями были строго регламентированы для предот-

вращения нарушений установленных параметров обитания. Для взятия крови с целью проведения биохимических анализов участников эксперимента переводили в медицинский модуль. Данные по динамике уровня МДА в плазме крови и активности эритроцитарной Cu,Zn-СОД приводятся впервые.

В первое клиническое исследование было включено 115 человек (средний возраст –  $61,9 \pm 9,9$  года), из них 52 (45,2 %) мужчины и 63 (54,8 %) женщины с умеренным (17,3 %) и высоким (82,7 %) риском сердечно-сосудистых осложнений (ССО) по шкале SCORE, которых обследовали амбулаторно в консультационно-диагностическом отделении НМИЦ кардиологии МЗ РФ. Эта группа включала больных с ИБС и артериальной гипертензией с отсутствием осложнений на момент включения в исследование. Биохимические исследования проводили: в мае 2012 г. (первая точка, нормальная температура) при средней дневной температуре +19,5 °С (диапазон – 13–27 °С); июле-августе 2012 г. (вторая точка, волны летней жары) при средней дневной температуре +26,5 °С (диапазон – 23–32 °С, температура равная или превышающая 29 °С наблюдалась в течение 8 дней, с волной жары в течение 3 дней при дневной температуре 29–32 °С); в сентябре-октябре 2012 г. (третья точка, нормальная температура) при средней дневной температуре +14,9 °С (диапазон – 12–24 °С).

Во второе клиническое исследование было включено 38 пациентов мужского пола с ИБС различной степени тяжести без сопутствующей значимой сердечно-сосудистой и иной патологии, у которых атеросклероз был документирован по данным коронарографии и УЗ-исследования брахиоцефальных артерий. Эти пациенты на момент включения в исследование были госпитализированы в стационаре НМИЦ кардиологии МЗ РФ в связи с клиническим ухудшением состояния. Больные были разделены на группы по степени выраженности атеросклеротического поражения коронарного русла (на основании данных коронароангиографии). В группу 1 было включено 9 человек ( $48 \pm 7$  лет) без характерных проявлений стенокардии по данным нагрузочных тестов, у которых были выявлены минимальные проявления атеросклеротического поражения: интактные коронарные артерии, либо минимальная неровность контуров коронарного русла; начальное уплотнение стенок сосудов брахиоцефальных артерий. В группу 2 вошло 11 человек ( $62 \pm 4$  лет) со стенокардией напряжения по данным нагрузочных тестов и умеренной степени выраженности атеросклеротического поражения как в коронарных, так и в брахиоцефальных артериях (у 83,3 % по данным коронарографии отмечено поражение не более двух коронарных артерий, степень стенозирования брахиоцефальных артерий у всех пациентов не превышала 30 %). В группу 3 было включено 18 человек ( $54 \pm 12$  лет) со стенокардией напряжения по данным нагрузочных тестов и тяжёлым мультифокальным атеросклеротическим поражением. У 12 пациентов этой группы (66,6 %) было выявлено многососудистое поражение коронарных артерий, у всех пациентов коронарное поражение сочеталось с выраженным атеросклерозом брахиоцефальных

артерий (степень стенозирования – более 30 %), причём у 7 из них (38,9 %) степень стенозирования брахиоцефальных артерий являлась гемодинамически значимой (степень стенозирования – более 70 %). В целом группе 3 можно охарактеризовать как клинически более тяжёлую в сравнении с группой 2 и значительно более тяжёлую в сравнении с группой 1. Биохимические исследования проводили в апреле 2018 г. в период температуры комфорта (дневная температура – не выше 20 °С), а также в конце июля – начале августа 2018 г. в период волн летней жары (дневная температура – выше 27 °С на протяжении более 2 суток подряд).

Во всех исследованиях кровь для биохимических анализов брали натощак с внесением этилендиаминтетраацетата (ЭДТА) (1 мг/мл) в качестве антикоагулянта и антиоксиданта. Эритроциты лизировали в 5мМ К, На-фосфатном буфере рН 7,4 в течение 15 мин в ледяной бане. Лизат эритроцитов центрифугировали в течение 10 мин при 20 тыс. об./мин в рефрижераторной лабораторной центрифуге Sigma 3-16KL (Япония) для удаления мембран красных кровяных клеток («теней» эритроцитов). Затем к 5 объёмам супернатанта добавляли 2 объёма смеси хлороформ/этанол (3 : 5) и встряхивали на Vortex Elmi SkyLine (Литва). Выпавший осадок гемоглобина удаляли центрифугированием. Активность Cu,Zn-СОД в супернатанте после осаждения гемоглобина определяли по подавлению скорости восстановления нитротетразолия синего супероксидным анион-радикалом, генерируемым в процессе ферментативного окисления ксантина ксантинооксидазой [14]. Кинетику восстановления нитротетразолия синего регистрировали при 560 нм на спектрофотометре Shimadzu UV-2600 (Япония). За единицу активности Cu,Zn-СОД принимали количество фермента, необходимое для 50 % подавления восстановления нитротетразолия синего в условиях реакции. Активность фермента выражали в ед. активности/г Hb. Содержание гемоглобина в лизате эритроцитов определяли при помощи тест-наборов фирмы АГАТ (Россия).

Содержание вторичных продуктов перекисного окисления липидов в плазме крови определяли в кислой среде по реакции с 2-тиобарбитуровой кислотой (TBARS,

thiobarbituric acid reactive substances), анализируя количество образовавшегося триметинового комплекса при длине волны 532 нм на спектрофотометре UV-2600 Shimadzu (Япония) [15, 16]. Общепринято, что в этих условиях определяется преимущественно малоновый диальдегид (МДА) [16].

Статистический анализ результатов исследования проводили с помощью пакетов программного обеспечения Statistica 10 (StatSoft Inc., США), MedCalc version 12.7.0.0 (MedCalc Software, Бельгия) и Microsoft Excel 2010, версия 14.0.7263.5000 (Microsoft Corp., США). Поскольку распределение признаков во всех случаях отличалось от нормального закона распределения в тестах Колмогорова – Смирнова и Шапиро – Вилка (Shapiro – Wilk's W test), то для анализа полученных данных применялись непараметрические методы статистики. Количественные данные были описаны в виде  $Me [Q25; Q75]$ , где  $Me$  – медиана распределения показателя;  $Q25$  и  $Q75$  – нижний и верхний квартили этого распределения, соответственно. Анализ различий количественных показателей при межгрупповых сравнениях выполняли с помощью непараметрического критерия Манна – Уитни (Mann – Whitney U test). Анализ различий показателей при внутригрупповых сравнениях (при оценке динамики показателей) выполняли с помощью непараметрического критерия Вилкоксона (Wilcoxon matched pairs test). Различия считались статистически значимыми при полученных значениях  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При экспериментальной гипертермии у практически здоровых добровольцев в течение 30 суток наблюдения отмечено статистически значимое увеличение содержания вторичного продукта свободнорадикального окисления полиеновых липидов – МДА в плазме крови (табл. 1; рис. 2, кривая 1).

Уже через 10 суток наблюдения уровень МДА в плазме крови испытуемых в условиях продолжающейся гипертермии возрастал более чем на 35 % (табл. 1, рис. 2). Столь резкое увеличение содержания одного из ключе-

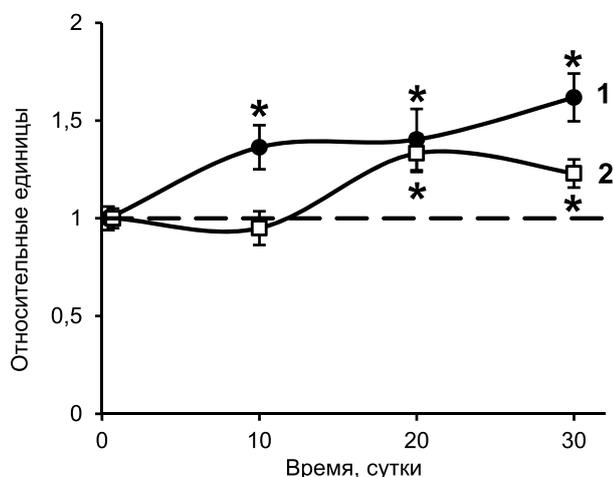
**ТАБЛИЦА 1**  
**ИЗМЕНЕНИЕ КЛЮЧЕВЫХ ПАРАМЕТРОВ**  
**ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА (СОДЕРЖАНИЕ МДА**  
**В ПЛАЗМЕ КРОВИ И АКТИВНОСТЬ СОД**  
**В ЭРИТРОЦИТАХ) У ЗДОРОВЫХ ДОБРОВОЛЬЦЕВ (n = 6)**  
**В ПРОЦЕССЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕРМИИ,**  
**МОДЕЛИРУЕМОЙ В МЕДИКО-ТЕХНИЧЕСКОМ**  
**КОМПЛЕКСЕ ИНСТИТУТА МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИХ**  
**ПРОБЛЕМ РАН**

Параметр	Сутки			
	0	10	20	30
МДА (TBARS), мкмоль/л	1,4 [1,3; 1,5]	1,9* [1,7; 1,9]	1,9* [1,8; 2,1]	2,2* [2,1; 2,4]
Cu,Zn-СОД, ед./г Hb	968 [839; 1013]	952 [762; 970]	1259* [1096; 1321]	1151* [1070; 1202]

**Примечание.** \* – статистически значимые различия с показателями до начала исследования ( $p < 0,05$ ).

**TABLE 1**  
**CHANGES IN KEY OXIDATIVE STRESS PARAMETERS**  
**(PLASMA MDA CONTENT AND ERYTHROCYTE**  
**CU,ZN-SOD ACTIVITY) IN HEALTHY VOLUNTEERS (n = 6)**  
**DURING EXPERIMENTAL HYPERTHERMIA**

вых маркеров окислительного стресса неопровержимо свидетельствует о нарушении нормальной регуляции свободнорадикальных процессов в организме при гипертермии.



**РИС. 2.** Изменение ключевых параметров окислительного стресса (в относительных единицах) у здоровых добровольцев в процессе экспериментальной гипертермии (значения показателей до начала эксперимента приняты за 1); \* – статистически значимые различия с контролем ( $p < 0,05$ ), кривая 1 – содержание МДА (TBARS) в плазме крови, кривая 2 – активность Cu,Zn-SOD в эритроцитах

**FIG. 2.** Change in key parameters of oxidative stress in healthy volunteers in experimental hyperthermia (in relative units to the initial values before the experiment); \* –  $p < 0.05$  compared to the control; curve 1 – MDA (TBARS) plasma content, curve 2 – Cu,Zn-SOD activity in erythrocytes

Следует отметить, что у постоянно работающих в условиях гипертермии (в горячих цехах) также было отме-

чено увеличение содержания МДА в плазме крови [10]. Как видно из таблицы 1 и рисунка 2, одновременно с увеличением содержания МДА при экспериментальной гипертермии в крови испытуемых наблюдается значительное увеличение активности эритроцитарной Cu,Zn-SOD (табл. 1; рис. 2, кривая 2). Как и следовало ожидать, увеличение активности СОД (более чем на 30 %) было отмечено позднее, чем увеличение уровня МДА – на 20-е сутки от начала эксперимента (табл. 1, рис. 2). Очевидно, что накоплению вторичного продукта свободнорадикального окисления – МДА должно предшествовать накопление первичных продуктов – гидропероксидов, образование которых невозможно без повышенного генерирования АФК (рис. 1). В связи со сказанным, «запаздывание» в увеличении активности Cu,Zn-SOD в нашем исследовании вполне объяснимо тем, что после накопления субстрата Cu,Zn-SOD – супероксидного анионрадикала требуется определённое время для индукции биосинтеза фермента *de novo*. Резкое увеличение активности утилизирующего супероксидные радикалы фермента Cu,Zn-SOD ранее мы наблюдали в процессе нарастающего линейно уровня кислорода в атмосфере при моделировании окислительного стресса у экспериментальных животных [12]. Таким образом, наблюдаемое увеличение активности эритроцитарной Cu,Zn-SOD у испытуемых при гипертермии можно рассматривать в качестве нормальной физиологической реакции, направленной на компенсаторное противодействие избыточному накоплению свободнорадикальных интермедиатов. Ранее нами было установлено, что у больных ИБС и атеросклерозом, в условиях экстремального увеличения содержания продуктов свободнорадикального окисления при развитии окислительного и карбонильного стресса, активность Cu,Zn-SOD в эритроцитах значительно снижается. Это является свидетельством нарушения нормальной ферментативной регуляции свободнорадикальных процессов и, несомненно, играет важную роль в развитии патологии [6, 7].

**ТАБЛИЦА 2**  
**ИЗМЕНЕНИЕ КЛЮЧЕВЫХ ПАРАМЕТРОВ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА (СОДЕРЖАНИЕ МДА В ПЛАЗМЕ КРОВИ И АКТИВНОСТЬ СОД В ЭРИТРОЦИТАХ) У ПАЦИЕНТОВ, ВКЛЮЧЁННЫХ В ПЕРВОЕ КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ (n = 115), ПРИ КОМФОРТНОЙ ТЕМПЕРАТУРЕ (1 И 3) И ВОЛНАХ ЛЕТНЕЙ ЖАРЫ (2)**

**TABLE 2**  
**CHANGES IN KEY OXIDATIVE STRESS PARAMETERS (PLASMA MDA CONTENT AND ERYTHROCYTE CU,ZN-SOD ACTIVITY) IN PATIENTS INCLUDED IN THE FIRST CLINICAL TRIAL (n = 115) AT COMFORTABLE TEMPERATURE (1 AND 3) AND AFTER SUMMER HEAT WAVES (2)**

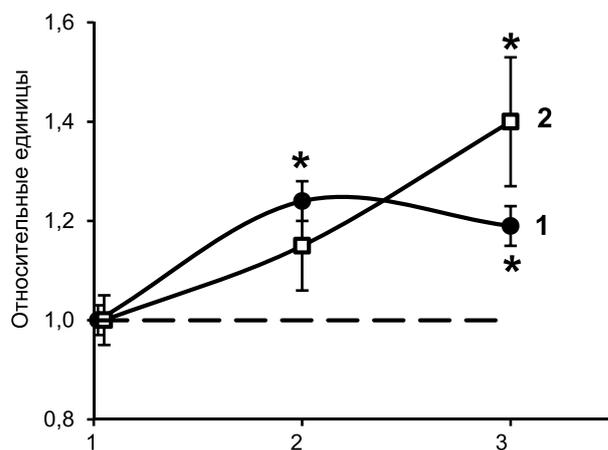
Параметр	Экспериментальные точки		
	1	2	3
МДА (TBARS), мкмоль/л	2,8 [2,6; 3,4]	3,6 [3,2; 3,9] $p_{1-2} < 0,05$	3,3 [3,1; 3,5] $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$
Cu,Zn-SOD, ед/г Hb	874 [622; 1167]	882 [758; 1025] $p_{1-2}$ Н/Д	1024 [868; 1220] $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$

**Примечание.** 1 – исходная точка, май 2012 г., средняя дневная температура +19,5 °C (+13 – +27 °C); 2 – июль-август 2012 г., средняя дневная температура +26,5 °C (+23 – +32 °C), причём температура равная или превышающая 29 °C наблюдалась в течение 8 дней, с волной жары в течение 3 дней при дневной температуре +29 – +32 °C; 3 – сентябрь-октябрь 2012 г., средняя дневная температура +14,9 °C (+12 – +24 °C).

Исходя из приведённых выше данных, очевидно, что гипертермия является одним из факторов, влияющих на изменение физиологических реакций организма, включая индукцию окислительного стресса. Следовательно, можно полагать, что значительное увеличение температуры при волнах летней жары должно приводить к развитию окислительного стресса у пациентов с ССЗ, что может быть одной из причин сердечно-сосудистых осложнений (ССО) в этих условиях [1–5]. Действительно, как следует из данных, приведённых в табл. 2 и на рис. 3, у больных с риском ССО по шкале SCORE в период волн летней жары статистически значимо возрастало содержание МДА в плазме крови (почти на 30 %), причём при нормализации температуры в осенний период уровень этого маркера окислительного стресса не достигал нормальных значений (табл. 2; рис. 3, кривая 1). Ранее нами было показано, что у пациентов данной категории риска обнаруживаются проявления окислительного стресса, в частности, увеличение содержания МДА-модифицированных ЛНП и признаки окислительной деструкции ДНК (маркеры окислительного стресса) [17].

В то же время, активность эритроцитарной Cu,Zn-СОД в период волн летней жары у пациентов этой группы статистически значимо не изменялась (табл. 2; рис. 3, кривая 2), тогда как в последующий период наступления нормальной температуры статистически значимо увеличивалась более чем на 17 % (табл. 2, рис. 3).

Несложно заметить, что увеличение активности Cu,Zn-СОД в приведённых выше двух сериях исследований по действию повышенных температур (экспериментальная гипероксия и пациенты с риском ССО при волнах летней жары) неизменно «запаздывает» по сравнению с достаточно быстрым накоплением маркера окислительного стресса МДА (рис. 2 и рис. 3). Очевидно, что эти результаты предсказуемы теоретически, поскольку для осуществления каскада реакций, вызывающих индукцию биосинтеза Cu,Zn-СОД *de novo* (рис. 1), необходимо определённое время.



**РИС. 3.** Изменение ключевых параметров окислительного стресса (в относительных единицах) у пациентов, включённых в первое клиническое исследование, при комфортной температуре (1 и 3 по оси абсцисс) и волнах летней жары (2 по оси абсцисс); \* – статистически значимые различия с контролем ( $p < 0,05$ ), кривая 1 – содержание МДА (TBARS) в плазме крови, кривая 2 – активность Cu,Zn-СОД в эритроцитах

**FIG. 3.** Change in key parameters of oxidative stress in patients in first clinical study (in relative units). Measurements were taken at comfort temperature (points 1 and 3) and after heat wave (point 2); \* –  $p < 0.05$  compared to the control, curve 1 – MDA (TBARS) plasma content, curve 2 – Cu,Zn-SOD activity in erythrocytes

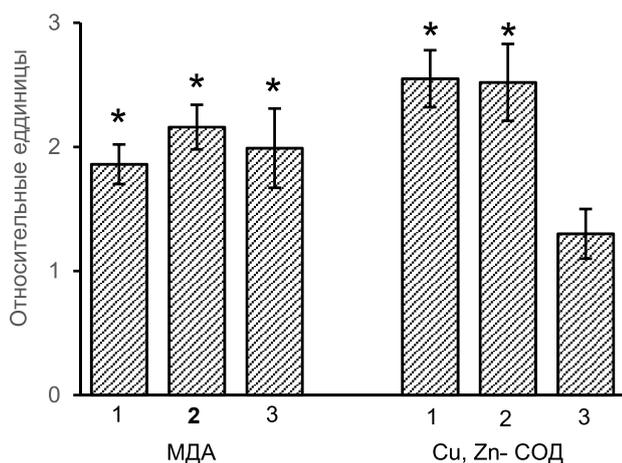
Во втором клиническом исследовании влияние волн летней жары на параметры окислительного стресса изучали в группе больных ИБС с различной выраженностью атеросклеротического поражения коронарных сосудов (документированный атеросклероз). Как видно из рассмотрения результатов этого исследования в группе 1 (больные с минимальным поражением коронарного русла) при волнах летней жары наблюдается значительное увеличение (почти в 2 раза) уровня МДА в плазме крови при одновременном увеличении (более чем в 2 раза) активности эритроцитарной Cu,Zn-СОД (табл. 3, рис. 4).

**ТАБЛИЦА 3**  
**ИЗМЕНЕНИЕ КЛЮЧЕВЫХ ПАРАМЕТРОВ**  
**ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА (СОДЕРЖАНИЕ МДА**  
**В ПЛАЗМЕ КРОВИ И АКТИВНОСТЬ СОД В ЭРИТРОЦИТАХ)**  
**У ПАЦИЕНТОВ, ВКЛЮЧЁННЫХ ВО ВТОРОЕ**  
**КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ, ПРИ КОМФОРТНОЙ**  
**ТЕМПЕРАТУРЕ (1, 3 И 5) И ВОЛНАХ ЛЕТНЕЙ ЖАРЫ**  
**(2, 4 И 6)**

Параметр	Группа 1		Группа 2		Группа 3	
	1	2	3	4	5	6
МДА (TBARS), мкмоль/л	13,9 [12,2; 19,3]	26,8* [19,2; 35,5]	10,1 [7,9; 14,4]	21,4* [19,3; 24,8]	12,4 [7,3; 22,31]	19,8* [15,1; 26,7]
Cu,Zn-СОД, ед./г Hb	209 [174; 224]	445* [414; 516]	188 [171; 206]	400* [348; 488]	196 [169; 237]	209 [193; 275] $p_{5-6}$ Н/Д

**Примечание.** \* – статистическая значимость отличий параметров, измеренных до жары по отношению к показателям, измеренным после волн летней жары ( $p < 0,05$ ).

**TABLE 3**  
**CHANGES IN KEY OXIDATIVE STRESS PARAMETERS**  
**(PLASMA MDA CONTENT AND ERYTHROCYTE SOD**  
**ACTIVITY) IN PATIENTS ENROLLED IN THE SECOND**  
**CLINICAL TRIAL AT COMFORTABLE TEMPERATURE**  
**(1, 3 AND 5) AND AFTER SUMMER HEAT WAVES**  
**(2, 4 AND 6)**



**РИС. 4.**

Изменение ключевых параметров окислительного стресса (содержание МДА в плазме крови и активность Cu,Zn-СОД в эритроцитах) в относительных единицах (отношение показателей, измеренных во время волн летней жары, к показателям, измеренным при комфортной температуре) у пациентов, включённых во второе клиническое исследование (цифрами обозначены номера групп); \* – статистическая значимость отличий параметров, измеренных до жары, по отношению к показателям, измеренным после волн летней жары, в каждой группе ( $p < 0,05$ )

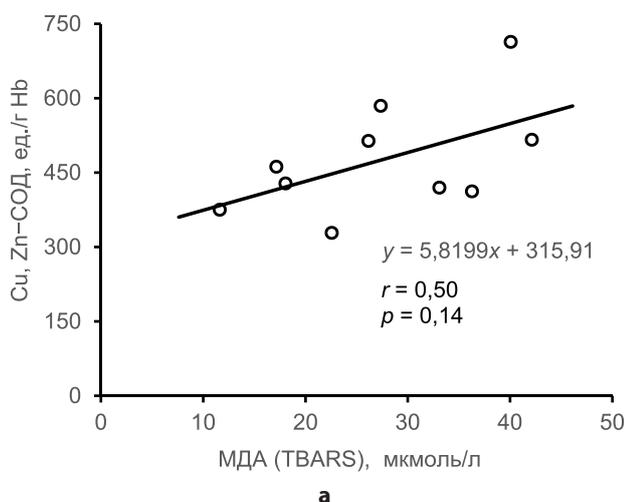
**FIG. 4.**

Change in key parameters of oxidative stress (MDA content in blood plasma and activity of Cu, Zn-SOD in erythrocytes) in relative units (ratio of indicators measured during summer heat waves to indicators measured at a comfortable temperature) in patients included in the second clinical research (numbers indicate group numbers); \* – statistical significance of the differences in the parameters measured before the heat, in relation to the indicators measured after the waves of summer heat, in each group ( $p < 0.05$ )

У пациентов группы 2 (больные с умеренной тяжестью поражения коронарного русла и брахиоцефальных артерий) была выявлена аналогичная реакция на волны летней жары – почти двукратное увеличение уровня маркера окислительного стресса МДА в плазме крови и более чем двукратное увеличение активности Cu,Zn-СОД в эритроцитах (табл. 3, рис. 4).

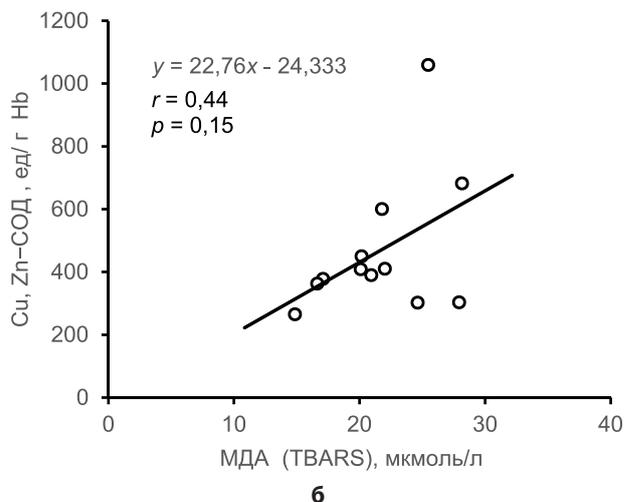
Тем не менее, у больных группы 3 (больные с тяжёлым мультифокальным атеросклеротическим поражением) на фоне увеличения уровня МДА в плазме крови (более чем в 1,5 раза) статистически значимого увеличения активности эритроцитарной Cu,Zn-СОД отмечено не было (табл. 3, рис. 4). При исследовании группы 1 и группы 2 была выявлена положительная корреляция между содержанием МДА и активностью Cu,Zn-СОД ( $r = 0,50$  и  $r = 0,44$  соответственно) во время волн летней жары (рис. 5), тогда как в группе 3 сколько-нибудь значимой корреляции между этими параметрами во время волн летней жары выявлено не было (результаты не приводятся).

Следовательно, можно утверждать, что развитие окислительного стресса при гипертермии, также как при действии других индуцирующих окислительный стресс факторов (таких как гипероксия), вызывает индуктивный биосинтез Cu,Zn-СОД в юных эритроцитах (ретикулоцитах), что является проявлением защитной реакции и отражает включение механизмов нормальной регуляции свободнорадикальных процессов в организме (рис. 1). Ранее нами неоднократно было показано, что при ИБС развитие окислительного стресса характеризуется экстремальным увеличением уровня первичных и вторичных продуктов свободнорадикального окисления [6, 7, 12]. В связи с этим необходимо отметить, что содержание МДА в плазме крови в группе больных, госпитализированных с диагнозом ИБС (табл. 3), почти на порядок превышает содержание этих продуктов у практически здоровых людей (табл. 1) и пациентов группы амбулаторного наблюдения с риском ССО



**РИС. 5.**

Корреляционная взаимосвязь между уровнем МДА в плазме крови и активностью Cu,Zn-СОД в эритроцитах у пациентов группы 2 (а) и группы 3 (б) после волн летней жары



**FIG. 5.**

Correlation between MDA plasma level and Cu,Zn-SOD activity in patients of group 2 (a) and group 3 (б) after the heat wave

по шкале SCORE. Как было показано ранее, резкое увеличение содержания продуктов свободнорадикального окисления в крови больных атеросклерозом и ИБС сопровождается снижением активности Cu,Zn-SOD в эритроцитах [6, 7, 12]. Причиной ингибирования эритроцитарной Cu,Zn-SOD при экстремальном накоплении свободнорадикальных продуктов в плазме крови является, очевидно, модификация фермента под действием МДА и других природных дикарбониллов [18]. Доказательством этому является тот факт, что наиболее отчётливое снижение активности эритроцитарной Cu,Zn-SOD наблюдается у больных сахарным диабетом 2-го типа с выраженными нарушениями углеводного обмена, т. е. при патологии сопровождающейся наиболее мощным накоплением природных дикарбониллов вследствие развития карбонильного стресса [6, 7]. Низкомолекулярные дикарбонилы, накапливающиеся в процессе окислительного и карбонильного стресса вызывают не только ингибирование эритроцитарной Cu,Zn-SOD, но и других антиоксидантных ферментов [6, 7].

Полученные нами результаты указывают на то, что гипертермия при волнах летней жары у пациентов с отсутствием тяжёлой сердечно-сосудистой патологии не приводит к нарушению нормальной регуляции свободнорадикальных процессов в связи с компенсаторным увеличением активности эритроцитарной Cu,Zn-SOD (рис. 4). В то же время у пациентов, которые наиболее подвержены риску ССО во время волн летней жары, обнаружено нарушение регуляции свободнорадикальных процессов, сопровождающееся ослаблением активности антиоксидантных систем организма (рис. 4). Полученные данные указывают на важную роль нарушения регуляции свободнорадикальных процессов в механизмах негативного действия гипертермии при волнах летней жары, что способно вызвать ССО у пациентов с тяжёлым течением ССЗ. Очевидно, что для коррекции негативных последствий волн летней жары у пациентов с ССЗ, исходя из теоретических предпосылок, может быть предложена дотация антиоксидантов. В настоящее время совершенно ясно, что неудачи с использованием антиоксидантов в кардиологии объяснимы, прежде всего, неудачным выбором веществ: очевидно, что необходимо было использовать природный ингибитор окисления ЛНП – коэнзим Q<sub>10</sub>, а не витамины-антиоксиданты в неоправданно высоких дозах, которые на окисление ЛНП не влияют [19]. Как показано нами, в этих условиях происходит инверсия антиоксидантного действия в прооксидантное [20], что может не только нивелировать медикаментозный эффект, но и вызвать негативные эффекты. Таким образом, решение актуальной проблемы – снижение числа осложнений у больных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы в условиях глобального изменения климата – нуждается в проведении дополнительных экспериментальных и клинических исследований.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Установлено, что при экспериментальной гипертермии и риске ССЗ без клинических проявлений ИБС

во время волн летней жары нормальная регуляция свободнорадикальных процессов не нарушается. В то же время, у больных с выраженным атеросклерозом коронарных артерий во время волн летней жары отмечено нарушение регуляции свободнорадикальных процессов, заключающееся в ослаблении ферментативного контроля уровня АФК.

### Соблюдение этических стандартов

У всех лиц, включённых в исследование, предварительно было получено письменное информированное согласие. Протоколы исследований в МТК Института медико-биологических проблем, первом и втором клинических исследованиях были одобрены Этическим комитетом НМИЦ кардиологии (протоколы № 177 от 7 сентября 2012 г., № 132 от 18 октября 2011 г. и № 221 от 28 ноября 2016 г. соответственно).

Авторы считают своим приятным долгом выразить признательность почётному директору ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, академику РАН Е.И. Чазову за привлечение интереса к проблеме исследования и за помощь в разработке концепции исследования.

### Конфликт интересов

Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Dimitrova A, Ingole V, Basagaña X, Ranzani O, Milà C, Ballester J, et al. Association between ambient temperature and heat waves with mortality in South Asia: Systematic review and meta-analysis. *Environ Int.* 2021; 146: 106170. doi: 10.1016/j.envint.2020.106170
2. Vardoulakis S, Dear K, Hajat S, Heaviside C, Eggen B, McMichael AJ. Comparative assessment of the effects of climate change on heat- and cold-related mortality in the United Kingdom and Australia. *Environ Health Perspect.* 2014; 122(12): 1285-1292. doi: 10.1289/ehp.1307524
3. Gostimirovic M, Novakovic R, Rajkovic J, Djokic V, Terzic D, Putnik S, et al. The influence of climate change on human cardiovascular function. *Arch Environ Occup Health.* 2020; 75(7): 406-414. doi: 10.1080/19338244.2020.1742079
4. Davidková H, Plavcová E, Kynčl J, Kyselý J. Impacts of hot and cold spells differ for acute and chronic ischaemic heart diseases. *BMC Public Health.* 2014; 14: 480. doi: 10.1186/1471-2458-14-480
5. D'Ippoliti D, Michelozzi P, Marino C, de'Donato F, Menne B, Katsouyanni K, et al. The impact of heat waves on mortality in 9 European cities: Results from the EuroHEAT project. *Environ Health.* 2010; 16: 9-37. doi: 10.1186/1476-069X-9-37
6. Lankin VZ, Tikhaze AK. *Free radical lipoperoxidation during atherosclerosis and antioxidative therapy of this disease.* In: Tomasi A, Ozben T, Skulachev VP (eds). Free radicals, nitric oxide, and inflammation: Molecular, biochemical, and clinical aspects. Amsterdam: IOS Press, NATO Science Series; 2003; 344: 218-231.
7. Ланкин В.З., Лисина М.О., Арзамасцева Н.Е., Коновалова Г.Г., Недосугова Л.В., Каминный А.В. и др. Окислительный стресс при атеросклерозе и диабете. *Бюллетень эксперимен-*

тальной биологии и медицины. 2005; 140(1): 41-43. doi: 10.1007/s10517-005-0406-z

8. Li L, Tan H, Yang H, Li F, He X, Gu Z, et al. Reactive oxygen species mediate heat stress-induced apoptosis via ERK dephosphorylation and Bcl-2 ubiquitination in human umbilical vein endothelial cells. *Oncotarget*. 2017; 8(8): 12902-12916. doi: 10.18632/oncotarget.14186

9. Jacobs PJ, Oosthuizen MK, Mitchell C, Blount JD, Bennett NC. Heat and dehydration induced oxidative damage and antioxidant defenses following incubator heat stress and a simulated heat wave in wild caught four-striped field mice *Rhabdomys dilectus*. *PLoS One*. 2020; 15(11): e0242279. doi: 10.1371/journal.pone.0242279

10. Gharibi V, Khanjani N, Heidari H, Ebrahimi MH, Hosseini-abadi MB. The effect of heat stress on hematological parameters and oxidative stress among bakery workers. *Toxicol Ind Health*. 2020; 36(1): 1-10. doi: 10.1177/0748233719899824

11. Lankin VZ. *The enzymatic systems in the regulation of free radical lipid peroxidation*. In: Tomasi A. et al. (eds) Free Radicals, Nitric Oxide, and Inflammation: Molecular, Biochemical, and Clinical Aspects. Amsterdam: NATO Science Series IOS Press; 2003; 344: 8-23.

12. Ланкин В.З., Вандышев Д.Б., Тихазе А.К., Косых В.А., Помойнецкий В.Д., Вихерт А.М. Влияние гипероксии на активность супероксиддисмутазы и глутатитонпероксидазы в тканях мышей. *Доклады академии наук СССР*. 1981; 259(1): 229-231.

13. Ланкин В.З., Белова Е.М., Тихазе А.К. Гипоосмотический гемолиз эритроцитов активными формами карбониллов. *Биофизика*. 2017; 62(2): 325-329.

14. Beauchamp C, Fridovich I. Superoxide dismutase: improved assays and an assay applicable to acrylamide gels. *Analyt Biochem*. 1971; 44: 276-287. doi: 10.1016/0003-2697(71)90370-8

15. Slater TF, Sawyer BC. The stimulatory effects of carbon tetrachloride and other halogenoalkanes on peroxidative reactions in rat liver fractions in vitro. General features of the systems used. *Biochem J*. 1971; 123(5): 805-814. doi: 10.1042/bj1230805

16. Draper HH, Hadley M. Malondialdehyde determination as index of lipid peroxidation. *Methods Enzymol*. 1990; 186: 421-431. doi: 10.1016/0076-6879(90)86135-i

17. Дорожук Н.А., Тихазе А.К., Ланкин В.З., Коновалова Г.Г., Медникова Т.К., Постнов А.Ю. и др. Влияние окислительного стресса на длину теломерных повторов в хромосомах лейкоцитов крови лиц с различным риском сердечно-сосудистой смерти и больных ИБС. *Кардиологический вестник*. 2017; 12(1): 32-37.

18. Ланкин В.З., Шумаев К.В., Тихазе А.К., Курганов Б.И. Влияние дикарбониллов на кинетические характеристики глутатионпероксидазы. *Доклады Академии наук*. 2017; 475(6): 706-709. doi: 10.7868/S0869565217240227

19. Lankin VZ, Tikhaze AK, Kukharchuk VV, Konovalova GG, Pisarenko OI, Kaminyi AI, et al. Antioxidants decreases the intensification of low density lipoprotein in vivo peroxidation during therapy with statins. *Mol Cell Biochem*. 2003; 249(1-2): 129-140.

20. Ланкин В.З., Тихазе А.К., Коновалова Г.Г., Козаченко А.И. Концентрационная инверсия антиоксидантного и прооксидантного действия  $\beta$ -каротина в тканях *in vivo*. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 1999; 128(9): 314-316.

## REFERENCES

1. Dimitrova A, Ingole V, Basagaña X, Ranzani O, Milà C, Ballester J, et al. Association between ambient temperature and heat waves with mortality in South Asia: Systematic review and meta-analysis. *Environ Int*. 2021; 146: 106170. doi: 10.1016/j.envint.2020.106170

2. Vardoulakis S, Dear K, Hajat S, Heaviside C, Eggen B, McMichael AJ. Comparative assessment of the effects of climate change on heat- and cold-related mortality in the United Kingdom and Australia. *Environ Health Perspect*. 2014; 122(12): 1285-1292. doi: 10.1289/ehp.1307524

3. Gostimirovic M, Novakovic R, Rajkovic J, Djokic V, Terzic D, Putnik S, et al. The influence of climate change on human cardiovascular function. *Arch Environ Occup Health*. 2020; 75(7): 406-414. doi: 10.1080/19338244.2020.1742079

4. Davidkiová H, Plavcová E, Kynčl J, Kyselý J. Impacts of hot and cold spells differ for acute and chronic ischaemic heart diseases. *BMC Public Health*. 2014; 14: 480. doi: 10.1186/1471-2458-14-480

5. D'Ippoliti D, Michelozzi P, Marino C, de'Donato F, Menne B, Katsouyanni K, et al. The impact of heat waves on mortality in 9 European cities: Results from the EuroHEAT project. *Environ Health*. 2010; 16: 9-37. doi: 10.1186/1476-069X-9-37

6. Lankin VZ, Tikhaze AK. *Free radical lipoperoxidation during atherosclerosis and antioxidative therapy of this disease*. In: Tomasi A, Ozben T, Skulachev VP (eds). Free radicals, nitric oxide, and inflammation: Molecular, biochemical, and clinical aspects. Amsterdam: IOS Press, NATO Science Series; 2003; 344: 218-231.

7. Lankin VZ, Lisina MO, Arzamastseva NE, Konovalova GG, Nedosugova LV, Kaminyi AI, et al. Oxidative Stress in Atherosclerosis and Diabetes. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2005; 140(1): 41-43. (In Russ.). doi: 10.1007/s10517-005-0406-z

8. Li L, Tan H, Yang H, Li F, He X, Gu Z, et al. Reactive oxygen species mediate heat stress-induced apoptosis via ERK dephosphorylation and Bcl-2 ubiquitination in human umbilical vein endothelial cells. *Oncotarget*. 2017; 8(8): 12902-12916. doi: 10.18632/oncotarget.14186

9. Jacobs PJ, Oosthuizen MK, Mitchell C, Blount JD, Bennett NC. Heat and dehydration induced oxidative damage and antioxidant defenses following incubator heat stress and a simulated heat wave in wild caught four-striped field mice *Rhabdomys dilectus*. *PLoS One*. 2020; 15(11): e0242279. doi: 10.1371/journal.pone.0242279

10. Gharibi V, Khanjani N, Heidari H, Ebrahimi MH, Hosseini-abadi MB. The effect of heat stress on hematological parameters and oxidative stress among bakery workers. *Toxicol Ind Health*. 2020; 36(1): 1-10. doi: 10.1177/0748233719899824

11. Lankin VZ. *The enzymatic systems in the regulation of free radical lipid peroxidation*. In: Tomasi A. et al. (eds) Free Radicals, Nitric Oxide, and Inflammation: Molecular, Biochemical, and Clinical Aspects. Amsterdam: NATO Science Series IOS Press; 2003; 344: 8-23.

12. Lankin VZ, Vandyshv DB, Tikhaze AK, Kosykh VA, Pomoinetskii VD, Wichert AM. The effect of hyperoxia on the activity of superoxide dismutase and glutathione peroxidase in the tissues of mice. *Doklady Akademii Nauk SSSR*. 1981; 259(1): 229-231. (In Russ.).

13. Lankin VZ, Belova EM, Tikhaze AK. Hypoosmotic hemolysis of erythrocytes by active forms carbonyls. *Biophysics*. 2017; 62(2): 325-329. (In Russ.).

14. Beauchamp C, Fridovich I. Superoxide dismutase: improved assays and an assay applicable to acrylamide gels. *Analyt Biochem.* 1971; 44: 276-287. doi: 10.1016/0003-2697(71)90370-8

15. Slater TF, Sawyer BC. The stimulatory effects of carbon tetrachloride and other halogenoalkanes on peroxidative reactions in rat liver fractions in vitro. General features of the systems used. *Biochem J.* 1971; 123(5): 805-814. doi: 10.1042/bj1230805

16. Draper HH, Hadley M. Malondialdehyde determination as index of lipid peroxidation. *Methods Enzymol.* 1990; 186: 421-431. doi: 10.1016/0076-6879(90)86135-i

17. Doroshchuk NA, Tikhaze AK, Lankin VZ, Konovalova GG, Mednikova TK, Postnov AY, et al. The effect of oxidative stress on the length of telomeric repeats in the chromosomes of blood leukocytes in individuals with different risk of cardiovascular death

and in patients with coronary artery disease. *Kardiologicheskij vestnik.* 2017; 12(1): 32-37. (In Russ.).

18. Lankin VZ, Shumaev KB, Tikhaze AK, Kurganov BI. Influence of dicarbonyls on the kinetic characteristics of glutathione peroxidase. *Doklady Biochem. Biophys.* 2017; 475(1): 287-290. doi: 10.1134/S1607672917040123

19. Lankin VZ, Tikhaze AK, Kukharchuk VV, Konovalova GG, Pisarenko OI, Kaminniy AI, et al. Antioxidants decreases the intensification of low density lipoprotein in vivo peroxidation during therapy with statins. *Mol Cell Biochem.* 2003; 249(1-2): 129-140.

20. Lankin VZ, Tikhaze AK, Konovalova GG, Kozachenko AI. Concentration inversion of antioxidant and prooxidant effects of  $\beta$ -carotene in tissues in vivo. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 1999; 128(9): 314-316. (In Russ.).

#### Сведения об авторах

**Тихазе Алла Карловна** – доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник Отдела биохимии свободнорадикальных процессов, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: allatikhaze@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3870-9923>

**Коновалова Галина Георгиевна** – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник Отдела биохимии свободнорадикальных процессов, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: gavakon5050@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0172-9472>

**Осыева Мария Константиновна** – врач-кардиолог 2-го клинического отделения, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: osyaeva.m@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-5208-6032>

**Смирнова Мария Дмитриевна** – доктор медицинских наук, врач-кардиолог, старший научный сотрудник консультативно-диагностического отделения, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: naliya1@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6515-3882>

**Мартынюк Тамила Витальевна** – доктор медицинских наук, профессор, руководитель Отдела лёгочной гипертензии и заболеваний сердца, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: trukhiniv@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9022-8097>

**Ланкин Вадим Зиновьевич** – доктор биологических наук, профессор, руководитель Отдела биохимии свободнорадикальных процессов, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: lankin0309@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8018-0296>

#### Information about the authors

**Alla K. Tikhaze** – Dr. Sc. (Med.), Professor, Chief Research Officer at the Department of Biochemistry of Free Radical Processes, National Medical Research Center of Cardiology of Ministry of Health of the Russian Federation, e-mail: allatikhaze@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3870-9923>

**Galina G. Konovalova** – Cand. Sc. (Biol.), Senior Research Officer at the Department of Biochemistry of Free Radical Processes, National Medical Research Center of Cardiology of Ministry of Health of the Russian Federation, e-mail: gavakon5050@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0172-9472>

**Maria K. Osyaeva** – Cardiologist of the Department of Pulmonary Hypertension and Heart Diseases, National Medical Research Center of Cardiology of Ministry of Health of the Russian Federation, e-mail: osyaeva.m@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-5208-6032>

**Maria D. Smirnova** – Dr. Sc. (Med.), Cardiologist, Senior Research Officer at the Consultative and Diagnostic Department, National Medical Research Center of Cardiology of Ministry of Health of the Russian Federation, e-mail: naliya1@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6515-3882>

**Tamila V. Martynyuk** – Dr. Sc. (Med.), Professor, the Head of the Department of Pulmonary Hypertension and Heart Diseases, National Medical Research Center of Cardiology of Ministry of Health of the Russian Federation, e-mail: trukhiniv@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9022-8097>

**Vadim Z. Lankin** – Dr. Sc. (Med.), Professor, the Head of the Department of Biochemistry of Free Radical Processes, National Medical Research Center of Cardiology of Ministry of Health of the Russian Federation, e-mail: lankin0309@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8018-0296>