

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Научная статья

УДК 577.112.083: 543.054: 543.062

doi: 10.17308/sorpchrom.2025.25/13580

### Сорбция апоптоз-индуцирующего фактора на поливинилиденфторидной мембране для определения его содержания в сердце крыс с диклофенак-индуцированным повреждением миокарда

Евгений Дмитриевич Крыльский<sup>✉</sup>, Татьяна Николаевна Попова,  
Ольга Андреевна Щербакова, Алексей Николаевич Веревкин

Воронежский государственный университет, Воронеж, Россия, [evgenij.krylsky@yandex.ru](mailto:evgenij.krylsky@yandex.ru)<sup>✉</sup>

**Аннотация.** В ходе настоящего исследования был осуществлен анализ уровня апоптоз-индуцирующего фактора (AIF), сорбированного на поливинилиденфторидной (PVDF) мембране, из сердца крыс (*Rattus norvegicus* линии Wistar) с повреждением миокарда, вызванным введением диклофенака. Лабораторные животные были распределены на две экспериментальные группы по 10 особей. Крысам контрольной группы с 15 дня эксперимента вводили внутривенно физиологический раствор на протяжении 7 дней. Животным второй группы производили подкожную инъекцию 100 мкл полного адъюванта Фрейнда в подошвенную поверхность задней лапы. Спустя 15 дней крысам внутривенно вводили диклофенак натрия в дозе 10 мг/кг, 1 раз в сутки, на протяжении 7 дней. Через 24 часа после последней инъекции крыс выводили из эксперимента, забирали образцы крови и сердца для анализа. Маркерные ферменты цитолиза кардиомиоцитов в сыворотке крови определяли с применением коммерческих наборов. Анализ состояния оксидативного статуса производили методом биохимилуминесценции, индуцированной пероксидом водорода с сульфатом железа. Для оценки уровня AIF применяли метод вестерн-блоттинга. Белки лизатов тканей сердца разделяли с помощью электрофореза в полиакриламидном геле с додецилсульфатом натрия, после чего сорбировали на PVDF мембранах в течение 1 часа при 4 °C и напряжении 35 В. После процесса сорбции мембраны инкубировали со специфическими антителами. Детекцию целевых белков осуществляли с применением вторичных антител, конъюгированных с пероксидазой хрена, и хемилюминесцентного субстрата. Уровень мРНК гена AIF определяли с помощью полимеразной цепной реакции в реальном времени. В результате работы было показано, что у крыс с патологией повышались параметры биохимилуминесценции в сердце и сыворотке крови, что свидетельствовало об интенсификации процессов свободнорадикального окисления. В ходе проведения вестерн-блоттинга разделенные по молекулярной массе белки из сердца крыс были успешно сорбированы на PVDF мембране, а в ходе детекции было показано значительное увеличение уровня AIF. Введение крысам диклофенака, помимо этого, приводило к возрастанию в ткани сердца уровня мРНК гена AIF. Наблюдаемые изменения могли быть связаны с усилением генерации активных форм кислорода под действием лекарственного средства и свидетельствуют о существенной роли AIF, запускающего каспазозависимый апоптоз, в патогенезе диклофенак-индуцированного повреждения миокарда.

**Ключевые слова:** диклофенак, активные формы кислорода, миокард, вестерн-блоттинг, поливинилиденфторидная мембрана, апоптоз-индуцирующий фактор.

**Благодарности:** работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (проект № 25-25-00261).

**Для цитирования:** Крыльский Е.Д., Попова Т.Н., Щербакова О.А., Веревкин А.Н. Сорбция апоптоз-индуцирующего фактора на поливинилиденфторидной мембране для определения его содержания в сердце крыс с диклофенак-индуцированным повреждением миокарда // *Сорбционные и хроматографические процессы*. 2025. Т. 25, № 6. С. 963-971. <https://doi.org/10.17308/sorpchrom.2025.25/13580>

Original article

## Sorption of apoptosis-inducing factor on a polyvinylidene fluoride membrane to determine its content in the heart of rats with diclofenac-induced myocardial injury

Evgenii D. Kryl'skii<sup>✉</sup>, Tatyana N. Popova, Olga A. Scherbakova, Aleksei N. Verevkin  
Voronezh State University, Voronezh, Russian Federation, evgenij.krylsky@yandex.ru<sup>✉</sup>

**Abstract.** In the course of this study, the level of apoptosis-inducing factor (AIF), sorbed on a polyvinylidene fluoride (PVDF) membrane, was analyzed from the heart of rats (*Rattus norvegicus* of the Wistar line) with myocardial damage caused by diclofenac administration. Laboratory animals were randomly assigned to two experimental groups, with 10 animals in each group. From the 15th day of the study, a saline solution was administered intraperitoneally to the rats in the control group for a period of 7 days. Animals in the second group received an injection of 100 µl of Freund's Complete Adjuvant subcutaneously into the plantar surface of their hind paw. Fifteen days later, rats in this group were administered diclofenac sodium intraperitoneally at a dose of 10 mg/kg, once daily for 7 consecutive days. 24 hours following the final injection, the rats were removed from the study, and blood and cardiac tissue samples were collected for analysis. Commercial kits were used to determine marker enzymes of cardiomyocyte cytolysis in serum. The oxidative state was analysed by biochemiluminescence induced with hydrogen peroxide and iron sulfate. The Western blotting technique was employed to evaluate the level of AIF. The proteins in the lysate of heart tissue were separated by electrophoresis on a polyacrylamide gel containing sodium dodecyl sulfate. Following this, they were adsorbed onto PVDF membranes for one hour at 4°C at a voltage of 35V. After adsorption, the membranes were incubated with specific antibodies. The target proteins were then detected using secondary antibodies linked to horseradish peroxidase and a chemiluminescent substrate. The mRNA level of the AIF gene was measured using real-time polymerase chain reaction. The results showed that the levels of biochemiluminescence in the hearts and blood serum of rats with pathology were increased, indicating an intensification of free radical-induced oxidation. During Western blotting, rat heart proteins were successfully separated by molecular weight and sorbed onto a PVDF membrane. Detection revealed a significant increase in AIF levels. In addition, administration of diclofenac to rats led to an increase in mRNA levels of the AIF gene in heart tissue. The observed changes may be due to an increase in the production of reactive oxygen species as a result of drug action and indicate a significant role for AIF in triggering caspase-independent apoptosis in the pathogenesis of myocardial damage caused by diclofenac.

**Key words:** diclofenac, reactive oxygen species, myocardium, western blotting, polyvinylidene fluoride membrane, apoptosis-inducing factor.

**Acknowledgments:** the work was supported by the Russian Science Foundation (project No. 25-25-00261).

**For citation:** Kryl'skii E.D., Popova T.N., Scherbakova O.A., Verevkin A.N. Sorption of apoptosis-inducing factor on a polyvinylidene fluoride membrane to determine its content in the heart of rats with diclofenac-induced myocardial injury. *Sorbtsionnye i khromatograficheskie protsessy*. 2025. 25(6): 963-971. (In Russ.). <https://doi.org/10.17308/sorpchrom.2025.25/13580>

### Введение

В настоящее время одними из наиболее широко используемых препаратов, отпускаемых без рецепта, являются нестероидные противовоспалительные средства (НПВС). Вместе с тем, для данных медикаментов характерно наличие ряда побочных эффектов, в первую очередь, со стороны желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистой системы [1]. В основе кардиотоксического дей-

ствия НПВС могут лежать как функциональные, так и структурно-морфологические изменения миокарда, возникающие вследствие ухудшения кровоснабжения, генерации активных форм кислорода (АФК), сдвигов кальциевого гомеостаза и других дисфункций [2].

Одним из часто применяемых НПВС является диклофенак – производное фенилуксусной кислоты, биологический эффект которого заключается в подавлении синтеза ряда простаноидов, таких как простагландин (ПГI2) и тромбоксан A2

(ТКА2), посредством ингибирования активности циклооксигеназ (ЦОГ) ЦОГ-1 и ЦОГ-2 [3]. Диклофенак обладает различной селективностью к формам ЦОГ, в результате чего может формироваться дисбаланс в секреции простаноидов с последующим формированием тромботических осложнений и увеличением риска неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов [1]. В исследованиях было показано, что помимо негативного воздействия на кровоснабжение миокарда посредством ингибирования ЦОГ, диклофенак способен усиливать продукцию АФК в изолированных кардиомиоцитах, уменьшать трансмембранный потенциал митохондрий, стимулировать секрецию провоспалительных цитокинов с последующей активацией фибробластов и вызывать гибель кардиомиоцитов [4].

Чрезмерная генерация АФК и последующее развитие окислительного стресса, помимо повреждения клеточных мембран, окисления тиоловых групп белков, истощения  $NAD^+$  и усугубления энергодифицита, способствуют открытию митохондриальной поры переходной проницаемости (mPTP), что запускает апоптоз посредством выхода в цитоплазму проапоптотических белков [5]. Одним из ключевых проапоптотических митохондриальных белков является апоптоз-индуцирующий фактор (AIF), который в норме локализован в митохондриях и выполняет ряд физиологических функций, однако при выходе из митохондрии запускает клеточный апоптоз [6]. Несмотря на существенную роль AIF при различных патологиях, остаются вопросы касательно роли данного фактора в патогенезе диклофенак-индуцированного поражения миокарда.

Таким образом, целью настоящей работы явилась оценка уровня AIF с применением метода вестерн-блоттинга, а также анализ оксидативного статуса у крыс с диклофенак-индуцированным поражением миокарда.

## Экспериментальная часть

В ходе исследования использовали 20 крыс-самцов линии Вистар с массой 200-250 г (Стезар, г. Владимир), содержащихся при 12-часовом световом цикле и неограниченном доступе к воде и пище. Исследование на животных проводили в соответствии с Директивой 2010/63/ЕС. Крысы были разделены на две группы по 10 животных в каждой. Группа 1 (Кон) с 15 дня эксперимента получала внутрибрюшинно физиологический раствор на протяжении 7 дней [7]. Образцы крови брали из сердца, сыворотку отделяли центрифугированием (2500 об/мин в течение 15 мин) и хранили при температуре  $-80^{\circ}\text{C}$ . Ткани сердца извлекали, сушили и немедленно замораживали при температуре  $-80^{\circ}\text{C}$ .

Активность креатинкиназы МВ (СК-МВ), аспартатаминотрансферазы (АсАТ) и аланинаминотрансферазы (АлАТ) в сыворотке крови определяли с помощью диагностических наборов Abris+ (Россия).

Для анализа состояния оксидативного статуса использовали метод биохемилюминесценции (БХЛ), индуцированной пероксидом водорода с сульфатом железа [8], с применением биохемилюминометра Lum-100 (ДИСофт, Россия). Кинетическую кривую БХЛ регистрировали в течение 30 с, определяли максимальное значение хемилюминесценции (Maximum) и площадь под кривой (Integral), которые характеризуют активность протекания свободнорадикальных процессов в образце, а также средний наклон кривой хемилюминесценции (average slope, AS), отражающий общий антиоксидантный потенциал в пробе. Реакционная среда содержала  $0.4\text{ см}^3\ 0.02\text{ мМ}$  калий-фосфатного буфера (рН 7.5),  $0.4\text{ см}^3\ 0.01\text{ мМ}$   $\text{FeSO}_4$  и  $0.2\text{ см}^3\ 2\%$  раствора пероксида водорода, вносимого непосредственно перед измерением. Исследуемый материал добавляли в объеме  $0.1\text{ см}^3$  до внесения пероксида водорода.

Для анализа уровня AIF применяли метод вестерн-блоттинга. Образцы ткани

сердца массой 50 мг подвергали лизису в 500 мкл 50 mM Tris-HCl буфера, pH 7.8 mM, содержащего 150 mM NaCl, 0.1% Triton X-100 и коктейль ингибиторов протеаз (Servicebio, Китай), после чего инкубировали в течение 120 мин на льду с постоянным перемешиванием. После центрифугирования при 10 000 g супернатант отбирали и определяли в нем концентрацию белка с помощью набора BCA Protein Colorimetric Assay Kit (Elabscience, США). Пробу, содержащую 30 мкг белка отбирали, смешивали с буфером для нанесения (0.125 M трис-HCl, pH 6.8, 4% додецилсульфата натрия, 10% 2-меркаптоэтанол, 20% глицерина, 0.004% бромфенолового синего), прогревали при 99°C 5 мин и подвергали вертикальному электрофорезу с применением набора реагентов для приготовления полиакриламидного геля с додецилсульфатом натрия (SDS-PAGE) (Servicebio, Китай). После завершения электрофореза разделенные белки из геля сорбировали на поливинилиденфторидных (PVDF) мембранах, предварительно подготовленных путем их инкубации поочередно в метаноле, дистиллированной воде и буфере для переноса (20% метанола и 80% 25 mM трис-HCl буфера, pH 8.3, содержащего 190 mM глицин и 0.1% додецилсульфат натрия). Перенос белков и их сорбция на мембране проходили в течение 1 часа при 4°C и напряжении 35 В. После сорбции белков на мембране осуществляли её инкубацию в блокирующем буфере, включающем 10 mM Трис, pH 7.6, 150 mM NaCl, 0.1% Твин-20 и 5% обезжиренное молоко, при комнатной температуре в течение часа. После этого мембраны инкубировали в течение ночи при температуре 4°C с кроличьими антикрысиными антителами против AIF (Thermo Fisher Scientific, PA5-29693) и  $\beta$ -актина (ABclonal, AC006.50ul), разведенными 1:2000 в блокирующем буфере. Далее после трех 5-минутных промывок в трис-буфере с NaCl и Твин-20 мембраны инкубировали с козыми антикроличьими антителами,

конъюгированными с пероксидазой хрена (Thermo Fisher Scientific, PA527882), разведенным в соотношении 1:6000 в блокирующем буфере в течение 1 часа. После трех промывок целевые белки визуализировали с использованием субстрата Clarity Max Western ECL (BioRad, США). Анализ люминесценции проводили с использованием прибора Fusion Solo.6X (Vilber, Франция). Результаты представлены в виде кратного изменения экспрессии белка, нормализованного к  $\beta$ -актину.

Тотальную РНК выделяли из ткани сердца с помощью реагента Лира Кариб (Биолабмикс, Россия). Контроль качества выделения РНК осуществляли с помощью электрофореза в агарозном геле. Обратную транскрипцию проводили в двух аналитических повторностях с использованием набора MMLV RT (Биолабмикс, Россия) в соответствии с инструкциями. Количество мРНК каждого гена было нормализовано по уровню мРНК *Gapdh* и *Actb*, используемых в качестве генов «домашнего хозяйства». ПЦР в реальном времени проводили с использованием qPCRmix-HS SYBR (Биолабмикс, Россия) на приборе CFX-Connect (BioRad, США). Анализ результатов проводили с использованием метода  $2^{-\Delta\Delta C_t}$ . Специфичность реакции оценивали на основании кривых плавления.

Список праймеров:

*Aifm1* F: 5'- AG-TCCTTATTGTGGGCTTATCAAC-3'  
*Aifm1* R: 5'- TTGGTCTTCTTTAA-TAGTCTTGTAGGC-3'  
*Gapdh* F: 5'-CCCTCAAGATTGTCAGCAATG-3'  
*Gapdh* R: 5'-AGTTGTCATGGATGACCTTGG-3'  
*Actb* F: 5'- CCCGCGAGTACAACCTTCT -3'  
*Actb* R: 5'-CGTCATCCATGGCGAACT -3'

Данные были проанализированы с использованием программного обеспечения SPSS Statistics 23.0 с применением критерия Колмогорова-Смирнова для

оценки нормальности распределения переменных. Сравнение значений показателей между группами проводили с использованием Т-критерия Стьюдента или критерия Манна-Уитни. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0.05$ . В таблицах и рисунках данные представлены в виде среднего значения  $\pm$  стандартное отклонение (SD).

### Обсуждение результатов

С целью подтверждения диклофенак-индуцированного повреждения миокарда нами было проведено определение активности КК-МВ, АсАТ и АлАТ в сыворотке крови, а также коэффициента де Ритис (отношение активности АсАТ к активности АлАТ), повышение которого свидетельствует о повреждении ткани сердца. Кардиотоксичность, вызванная диклофенаком, сопровождалась значительным повышением активности исследуемых ферментов и коэффициента де Ритис, что свидетельствует о повреждении клеток миокарда и последующем высвобождении внутриклеточного содержимого в кровотоки (табл. 1). Известно, что АФК, которые образуются в условиях ишемии миокарда, вызванной действием диклофенака, повреждают клеточные компоненты, включая цитоплазматические мембраны. Это приводит к нарушению целостности кардиомиоцитов и выбросу внутриклеточных ферментов в кровотоки

[9]. Показано, что возрастание концентрации данных маркеров в сыворотке крови отражает степень некроза миокарда и коррелирует с гистологическими изменениями, включая потерю поперечных исчерченностей, конденсацию хроматина, эозинофильную инфильтрацию и некроз [10].

Как показали исследования, развитие кардиотоксичности у крыс сопровождалось увеличением показателей интенсивности свободнорадикального окисления Maximum и Integral в сыворотке крови и сердце (табл. 2), что согласуется с данными о генерации АФК под действием диклофенака. Так, известно, что различная степень ингибирования активности ферментов ЦОГ-1 и ЦОГ-2 диклофенаком приводит к дисбалансу синтеза ПГ<sub>2</sub> и ТКА<sub>2</sub> с последующим развитием сужения сосудов и активацией тромбоза [11]. Формирующаяся в результате этого острая ишемия миокарда сопровождается нарушением окислительного фосфорилирования в митохондриях, накоплением лактата и образованием избыточного количества АФК комплексами дыхательной цепи митохондрий, а также такими ферментами, как ксантиноксидаза и NADPH-оксидаза [12]. Помимо этого, в сердце и сыворотке крыс с патологией наблюдалось увеличение показателя AS, отражающего общую антиоксидантную актив-

Таблица 1. Активность креатинкиназы-МВ, аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы и коэффициент де Ритис в сыворотке крови крыс с диклофенак-индуцированной кардиотоксичностью.

Table 1. Activity of creatine kinase-MB, aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase and de Ritis coefficient in blood serum of rats with diclofenac-induced cardiotoxicity.

Группа животных	КК-МВ	АсАТ	АлАТ	Де Ритис
Контроль	115 $\pm$ 22	0.245 $\pm$ 0.051	0.257 $\pm$ 0.068	0.953 $\pm$ 0.226
Диклофенак	207 $\pm$ 52*	0.405 $\pm$ 0.081*	0.335 $\pm$ 0.067*	1.208 $\pm$ 0.242*

Примечание: Данные представлены как средние значения  $\pm$  SD (n=10). \* -  $p < 0.05$  по сравнению с контрольной группой. КК-МВ – креатинкиназа-МВ; АсАТ – аспартатаминотрансфераза; АлАТ – аланинаминотрансфераза

Таблица 2. Параметры биохемилюминесценции в сыворотке крови и сердце крыс с диклофенак-индуцированной кардиотоксичностью.

Table 2. Parameters of biochemiluminescence in blood serum and heart of rats with diclofenac-induced cardiotoxicity.

Показатель	Maximum сыворотка	Maximum сердце	Integral сыворотка	Integral сердце	AS сыворотка	AS сердце
Контроль	65.6 ±10.5	52.9 ±7.4	121.7 ±18.2	51.4 ±7.2	8.76 ±1.31	6.98 ±0.92
Диклофенак	94.6 ±18.0*	70.7 ±12.7*	214.7 ±40.8*	64.2 ±11.6*	12.18 ±2.27*	9.49 ±1.73*

Примечание: Данные представлены как средние значения ± SD (n=10). \* - p<0.05 по сравнению с контрольной группой. Maximum – максимальное значение хемилюминесценции; Integral – площадь под кривой хемилюминесценции; AS – средний наклон кривой хемилюминесценции.

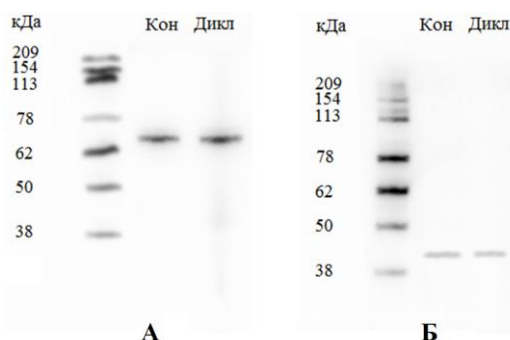


Рис. 1. Визуализация целевых белков после сорбции на PVDF-мембране. А. AIF, положение которого соответствует молекулярной массе 67 кДа. Б.  $\beta$ -актин, положение которого соответствует молекулярной массе 42 кДа. Кон – контрольная группа животных.

Дикл – группа крыс с диклофенак-индуцированной кардиотоксичностью.

Fig. 1. Visualization of target proteins after sorption on a PVDF membrane. A. AIF, whose position corresponds to a molecular weight of 67 kDa. B.  $\beta$ -actin, whose position corresponds to a molecular weight of 42 kDa. Con is a control group of animals. Dicl is a group of rats with diclofenac-induced cardiotoxicity.

ность в образце. По-видимому, наблюдаемые изменения отражали развитие компенсаторной реакции на чрезмерно генерируемые АФК при патологии.

С целью анализа уровня AIF в сердце экспериментальных животных было осуществлено разделение белков из тканевых лизатов в SDS-PAGE, после чего белки были успешно сорбированы на PVDF-мембране, о чем свидетельствовала детекция маркеров молекулярного веса и целевых белков –  $\beta$ -актина с молекулярной массой 42 кДа и AIF с молекулярной массой 67 кДа (рис. 1)

Проведенные исследования показали, что у крыс с диклофенак-индуцированной кардиотоксичностью наблюдалось увеличение содержания AIF в сердце (рис. 2).

С применением метода ПЦР в реальном времени было показано, что повышение концентрации AIF в сердце крыс с патологией было сопряжено с накоплением мРНК гена данного белка (рис. 3).

Известно, что ишемия миокарда, развитие которой происходит на фоне воздействия диклофенака, сопряжена с запуском апоптоза [13]. Важным компонентом данного процесса выступает белок AIF, который локализован в митохондриях и регулирует стабильность и сборку комплекса I электрон-транспортной цепи, метаболизм ферредоксина, образование АФК и выработку АТФ [14]. В стрессовых условиях AIF запускает клеточный апоптоз каспазозависимым образом, вызывая двухцепочечные разрывы ДНК, а также активируя экспрессию

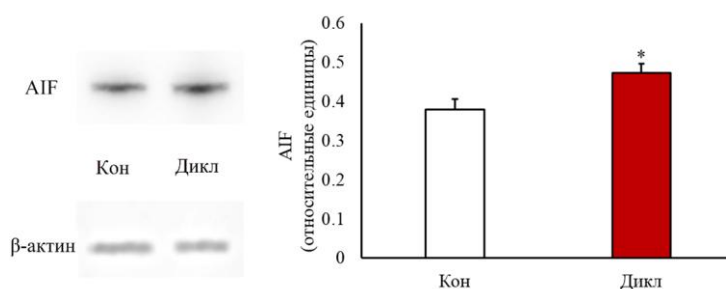


Рис. 2. Экспрессия AIF в сердце крыс с диклофенак-индуцированной кардиотоксичностью. Данные представлены как средние значения  $\pm$  SD ( $n=3$ ). \* -  $p<0.05$  по сравнению с контрольной группой. Кон – контрольная группа животных. Дикл – группа крыс с диклофенак-индуцированной кардиотоксичностью.

Fig. 2. AIF expression in the heart of rats with diclofenac-induced cardiotoxicity. The data are presented as average values  $\pm$  SD ( $n=3$ ). \* -  $p<0.05$  compared to the control group. Con is a control group of animals. Dicl is a group of rats with diclofenac-induced cardiotoxicity.

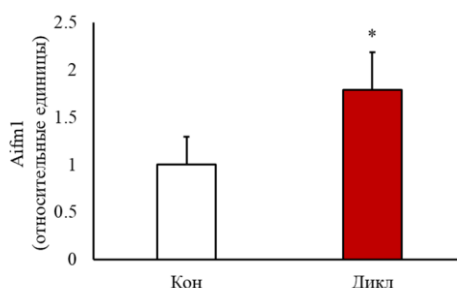


Рис. 3. Уровень мРНК гена AIF в сердце крыс с диклофенак-индуцированной кардиотоксичностью. Данные представлены как средние значения  $\pm$  SD ( $n=10$ ). \* -  $p<0.05$  по сравнению с контрольной группой. Кон – контрольная группа животных. Дикл – группа крыс с диклофенак-индуцированной кардиотоксичностью.

Fig. 3. AIF gene mRNA level in the heart of rats with diclofenac-induced cardiotoxicity. The data are presented as average values  $\pm$  SD ( $n=10$ ). \* -  $p<0.05$  compared to the control group. A control group of animals. Dicl is a group of rats with diclofenac-induced cardio toxicity.

белка p53 – центрального регулятора апоптоза. Высвобождение AIF из митохондрий включает в себя два важных этапа: ограниченный протеолиз белка с образованием усеченной «высвобожденной» формы AIF и формирование mPTP, что обеспечивает его выход [15]. Потеря AIF разрушает структуру и функцию митохондрий и снижает содержание белковых комплексов дыхательной цепи, нарушая окислительное фосфорилирование [14]. Имеются сведения, что AIF аномально экспрессируется в ткани миокарда мышей с перевязанной передней нисходящей коронарной артерией и в клетках H9c2, подвергшихся гипоксии, что согласуется с полученными нами дан-

ными по уровню данного белка и содержанию мРНК его гена *Aifm1* в сердце крыс с диклофенак-индуцированным повреждением миокарда [6].

Таким образом, с применением вестерн-блоттинга в ходе настоящего исследования удалось провести сорбцию белков из лизата тканей сердца на PVDF мембране и установить, что увеличение уровня AIF играет значимую роль в повреждении кардиомиоцитов при диклофенак-индуцированном повреждении миокарда.

### Заключение

Осуществлена сорбция разделенных по молекулярной массе белков в SDS-PAGE на PVDF мембране с последующей

детекцией мечеными антителами целевых протеинов, положение которых соответствовало известным значениям их молекулярной массы. На основе результатов работы было показано, что одним из важных механизмов повреждения ткани сердца вследствие кардиотоксического эффекта диклофенака является активация AIF, отвечающего за реализацию каспазо-независимого пути апоптоза, что может происходить вследствие усиления генерации АФК под действием лекар-

ственного препарата. Полученные данные указывают на актуальность AIF как терапевтической мишени для коррекции сердечно-сосудистых осложнений приема НПВС.

### Конфликт интересов

Авторы заявляют, что у них нет известных финансовых конфликтов интересов или личных отношений, которые могли бы повлиять на работу, представленную в этой статье.

### Список литературы/References

1. Leonova M.V., *Consilium Medicum*, 2019, 21(10): 107-116. <https://doi.org/10.26442/20751753.2019.10.190191>
2. Seal S., Spjuth O., Hosseini-Gerami L., García-Ortegón M., Singh S., Bender A., Carpenter A.E., *J Chem Inf Model.*, 2024, 64(4): 1172-1186. <https://doi.org/10.1021/acs.jcim.3c01834>
3. Gül M., Kandemir Ö., Akaras N., Şimşek H., Çağlayan C., *Bratisl. Med. J.*, 2025, 126: 2543-2555. <https://doi.org/10.1007/s44411-025-00268-5>
4. Thai P.N., Ren L., Xu W., Overton J., Timofeyev V., Nader C.E., Haddad M., Yang J., Gomes A.V., Hammock B.D., Chiamvimonvat N., Sirish P., *Cardiovasc Drugs Ther.*, 2023, 37(1): 25-37. <https://doi.org/10.1007/s10557-021-07253-4>
5. Murphy E., Steenbergen C., *Physiological Reviews*, 2008, 8: 581-609. <https://doi.org/10.1152/physrev.00024.2007>
6. Zhou W., Ji L., Liu X., Tu D., Shi N., Yangqu W., Chen S., Gao P., Zhu H., Ruan C., *Biomedical Journal*, 2022, 45(6): 870-882. <https://doi.org/10.1016/j.bj.2021.11.012>
7. Al-Lawati H., Vakili M.R., Lavasanifar A., Ahmed S., Jamali F., *Mol Pharm.*, 2020, 17(4): 1377-1386. <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.0c00069>
8. Piskarev I.M., Trofimova S.V., Burkhina O.E., Ivanova I.P., *Biophysics.*, 2015, 60: 400e408. <https://doi.org/10.1134/S0006350915030148>
9. Jacob R., Khan M., *Indian J. Cardiovasc. Dis. Women*, 2018, 3: 240-244. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1679104>
10. Jennings R.B., *Circulation Research*, 2013, 113: 428-438. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.113.300987>
11. Hanna V.S., Hafez E.A.A., *Adv Res.*, 2018, 11: 23-32. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2018.03.005>
12. Panth N., Paudel K.R., Parajuli K., *Adv Med.*, 2016, 2016: 9152732. <https://doi.org/10.1155/2016/9152732>
13. He J., Liu D., Zhao L., Zhou D., Rong J., Zhang L., Xia Z., *Experimental and Therapeutic Medicine*, 2022, 23(6): 430. <https://doi.org/10.3892/etm.2022.11357>
14. Ma C., Wang X., He S., Zhang L., Bai J., Qu L., Qi J., Zheng X., Zhu X., Mei J., Guan X., Yuan H., Zhu D., *Cell Biosci.*, 2022, 12: 9. <https://doi.org/10.1186/s13578-022-00744-3>
15. Qamar A., Zhao J., Xu L., McLeod P., Huang X., Jiang J., Liu W., Haig A., Zhang Z.-X., *Int. J. Mol. Sci.*, 2021, 22: 11038. <https://doi.org/10.3390/ijms222011038>





### Информация об авторах / Information about the authors

**Е.Д. Крыльский** – доцент кафедры медицинской биохимии, молекулярной и клеточной биологии, к.б.н., Воронежский государственный университет, Воронеж, Россия

**Т.Н. Попова** – декан медико-биологического факультета, д.б.н., Воронежский государственный университет, Воронеж, Россия

**О.А. Щербакова** – студент кафедры медицинской биохимии, молекулярной и клеточной биологии, Воронежский государственный университет, Воронеж, Россия

**А.Н. Веревкин** – доцент кафедры медицинской биохимии, молекулярной и клеточной биологии, к.б.н., Воронежский государственный университет, Воронеж, Россия

**E. D. Kryl'skii** – docent, department of medical biochemistry, molecular and cell biology, Ph.D (biology), Voronezh State University, Voronezh, Russian Federation, [evgenij.krylsky@yandex.ru](mailto:evgenij.krylsky@yandex.ru)

**T.N. Popova** – Dean of the Faculty of Medicine and Biology, grand Ph.D (biology), department of medical biochemistry and microbiology, Voronezh State University, Voronezh, Russian Federation

**O.A. Scherbakova** – student, department of medical biochemistry, molecular and cell biology, Voronezh State University, Voronezh, Russian Federation

**A.N. Verevkin** – docent, department of medical biochemistry, molecular and cell biology, Ph.D (biology), Voronezh State University, Voronezh, Russian Federation

*Статья поступила в редакцию 19.11.2025; одобрена после рецензирования 07.12.2025; принята к публикации 17.12.2025.*

*The article was submitted 19.11.2025; approved after reviewing 07.12.2025; accepted for publication 17.12.2025.*