

## АПОПТОТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ В МИОКАРДЕ ЛЕВОГО И ПРАВОГО ЖЕЛУДОЧКОВ СЕРДЦА ПРИ ОСТРОЙ КОРОНАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

© Авторы, 2013

### **В.А. Фролов**

д.м.н., профессор, декан медицинского факультета,  
зав. кафедрой «Общая патология и патологическая физиология», Российский университет дружбы народов (Москва)  
E-mail: frolov@med.rudn.ru, victorfro@rambler.ru

### **М.Л. Благонравов**

д.м.н., доцент, кафедра «Общая патология и патологическая физиология», Российский университет дружбы народов (Москва)  
E-mail: blagonravovm@mail.ru

### **М.М. Азова**

к.б.н., доцент, кафедра «Биология и общая генетика», Российский университет дружбы народов (Москва)  
E-mail: azovam@mail.ru

Исследованы апоптотические механизмы в миокарде левого и правого желудочков сердца при экспериментальной острой коронарной недостаточности посредством методики TUNEL и оценки активности каспазы-3.

*Ключевые слова:* миокард, левый желудочек, правый желудочек, ишемия, коронарная недостаточность, апоптоз, TUNEL, каспаза-3.

Apoptotic mechanisms in the left and right ventricular myocardium in experimental acute coronary insufficiency were studied by TUNEL assay and by assessment of caspase 3 activity.

*Keywords:* myocardium, left ventricle, right ventricle, ischemia, coronary insufficiency, apoptosis, TUNEL, caspase 3.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН), являющаяся одной из ведущих и до конца нерешённых проблем клинической медицины, по-прежнему остаётся в центре внимания исследователей во всём мире. В связи с этим поиск ранее неизвестных патогенетических механизмов, опосредующих развитие данной патологии, входит в число наиболее актуальных задач современного здравоохранения.

В последние годы появились данные, согласно которым важную роль в прогрессировании хронической сердечной недостаточности играют апоптотические механизмы в миокарде [13, 19]. Поскольку самыми частыми причинами ХСН являются атеросклероз и ишемическая болезнь сердца (ИБС), вызывают особый интерес исследования, в которых рассматривается роль апоптотической гибели кардиомиоцитов (КМЦ) в морфофункциональных изменениях сердца при острой коронарной недостаточности. Заметим, что точки зрения различных авторов по этому вопросу зачастую не совпадают. В некоторых публикациях высказываются сомнения по поводу увеличения интенсивности апоптоза КМЦ в ишемизированном миокарде [4, 20]. Однако преобладают работы, в

которых доказано участие апоптотических механизмов в патогенезе ИБС. Так, согласно данным М. Prech et al. (2010), инфаркт миокарда сопровождается активацией каспазы-3 в участках миокарда с нарушенной микроциркуляцией, уменьшением содержания антиапоптозного белка Bcl-2 и появлением апоптозных телец [17]. Необходимо отметить, что активация апоптоза КМЦ наблюдается в основном в пренекротической (пери-инфарктной) области левого желудочка, являющейся макроскопически жизнеспособной [8, 21]. По данным А.П. Хлапова с соавт., КМЦ обладают повышенной восприимчивостью к апоптогенным стимулам на начальных стадиях ишемического ремоделирования и ХСН, тогда как в стадии нарушения коронарного кровообращения и развития кардиосклероза роль апоптоза в развитии сердечной недостаточности не столь существенна. Между тем результаты клинических исследований свидетельствуют о том, что апоптотическая гибель КМЦ имеет решающее значение на ранних этапах дилатации левого желудочка (ЛЖ) при ИБС [6].

Кроме того, в отдельных исследованиях было показано, что при ишемическом повреждении ЛЖ

наблюдается усиление апоптоза КМЦ правого желудочка ПЖ [9].

Цель исследования – изучение роли конкретных молекулярных механизмов, обеспечивающих реализацию танатогенеза КМЦ ПЖ и ЛЖ при острой коронарной недостаточности.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Эксперимент проводили на 20 кроликах-самцах породы «Шиншилла» с массой тела 3...3,5 кг, распределённых на четыре группы: одна контрольная и три опытных (каждая группа включала в себя 5 кроликов). У животных опытных групп моделировали острую коронарную недостаточность путём хирургической операции, которая заключалась в перевязке нисходящей ветви левой коронарной артерии на границе её нижней и средней трети. Далее у всех животных вскрывали грудную клетку и забирали сердца: в первой группе – через 1 сут после моделирования очаговой ишемии, во второй группе – через 3 сут и в третьей группе – через 5 сут.

Все описанные манипуляции на животных выполнялись под общим обезболиванием. Содержание животных и работа с ними проводились в соответствии с приказом Минздрава СССР № 755 от 12.08.1977 г. и Европейской Конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (Страсбург, 18 марта 1986 г.)

**Методика иммуногистохимического исследования апоптотических механизмов в миокарде.** У трёх животных из пяти в каждой группе из стенки ЛЖ и ПЖ вырезали образцы миокарда и фиксировали в течение 72 ч в 4%-ном нейтральном параформальдегиде. Образцы миокарда ЛЖ выделяли из участков макроскопически неповреждённой ткани на границе с некрозом. Далее материал обрабатывали и заливали в парафин по общепринятой методике. Гистологические срезы толщиной 5 мкм подготавливали с помощью микротомы «Slidt-2003» (Германия) и помещали на стекло, покрытые поли-L-лизинном. Затем выполняли депарафинизацию ксилолом и проводку по спиртам с нисходящей концентрацией. Апоптотические процессы в миокарде исследовали посредством иммуногистохимической реакции TUNEL (Terminal deoxynucleotidyl transferase-mediated dUTP nick-end labeling), используя стандартный набор реактивов Apo-BrdU-IHC In Situ DNA Fragmentation Assay Kit («BioVision», США). Докрашивание препаратов осуществлялось с ис-

пользованием гематоксилина. Реакция TUNEL расценивалась как положительная в случае появления коричневой окраски в ядрах КМЦ. Количественный анализ проводили с использованием индекса апоптоза (ИА) в 30 полях зрения в каждом препарате по следующей формуле:

$$ИА = \frac{TUNEL(+)}{TUNEL(+) + TUNEL(-)},$$

где TUNEL(+) – количество TUNEL-положительных ядер КМЦ; TUNEL(+)+TUNEL(-) – общее количество ядер КМЦ.

**Методика биохимического исследования апоптотических механизмов в миокарде.** У всех исследованных животных из стенки ЛЖ и ПЖ вырезали образцы миокарда массой 200...250 мг. При этом ткань ЛЖ выделяли из участков жизнеспособной сердечной мышцы, граничащей с зоной некроза. Ткань миокарда отдельно левого и правого желудочков измельчали в гомогенизаторе «WiseTis» серии HG-15 с ротором 8 мм при скорости 4500 об/мин. Для этого использовали среду выделения (20 mM HEPES, pH 7,5, 10 mM KCl, 1,5 mM MgCl<sub>2</sub>, 1 mM ДТТ), к которой добавляли коктейль ингибиторов протеаз (104 mM AEBSF, 0,08 mM апротинин, 1,5 mM пепстатин А, 2 mM лейпептин, 4 mM бестатин, 1,4 mM E-64) в соотношении 100:1 (все реактивы были произведены фирмой «Sigma», США). Гомогенаты центрифугировали на микроцентрифуге Heraeus fresco 17 («Thermo Electron LED GMBH», Германия; здесь и далее – оборудование Центра коллективного пользования (НОЦ) РУДН) при 15000 g в течение 30 мин при 4° и полученные супернатанты использовали для оценки активности каспазы 3.

Активность каспазы-3 определяли колориметрическим методом по скорости расщепления синтетического субстрата Ac-DEVD-pNA (N-ацетил-Асп-Глу-Вал-Асп-нитроанилин, «Sigma»; США). Супернатант инкубировали в 96-луночных микропланшетах в течение 95 мин при 37 °С в реакционном буфере (20 mM HEPES, pH 7,4, 2 mM ЭДТА, 5 mM дитиотреитол, 0,1% CHAPS) в двух параллельных пробах, одна из которых содержала 20 нМ Ac-DEVD-pNA, а другая – 20 нМ Ac-DEVD-pNA и 2 нМ специфического ингибитора каспазы 3 Ac-DEVD-CHO. Оптическую плотность регистрировали каждые 10 мин на ИФА-ридере Sunrise (Tecan) при длине волны 405 нм. Активность каспазы-3 рассчитывали по разнице скоростей расщепления субстрата в пробах без ингибитора и в присутствии

ингибитора с учетом калибровочной кривой оптической плотности стандарта рNA.

Все числовые данные подвергались статистической обработке с использованием программ «Microsoft Excel 7.0» («Microsoft») и «Biostat» («McGraw-Hill», Inc., 1993). Вычислялись среднее значение и ошибка среднего. Для оценки достоверности отличий средних применяли *t* критерий Стьюдента (за достоверную принималась разность средних при  $p \leq 0,05$ ).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

**Иммуногистохимическая оценка апоптотических механизмов в миокарде желудочков сердца. Результаты реакции TUNEL в миокарде ЛЖ.** В контроле в миокарде ЛЖ индекс апоптоза равен 0,14. К первым суткам исследования данный показатель не имеет статистически значимого отличия от контрольной группы. На третьи сутки количество TUNEL-положительных ядер КМЦ становится значительно выше. Также достоверно увеличивается индекс апоптоза. На пятые сутки эксперимента индекс апоптоза возвращается к контрольному значению (табл. 1).

Следовательно, исходя из данных иммуногистохимического анализа, в перинфарктной области ЛЖ активность апоптотических процессов увеличивается только на 3-и сутки. Необходимо заме-

тить, что, по нашим собственным данным, при острой гемодинамической перегрузке интенсивность апоптотических процессов в ЛЖ достигает более высокой степени [1].

### Результаты реакции TUNEL в миокарде ПЖ.

В контрольной группе количество положительно окрашенных при реакции TUNEL ядер КМЦ соответствует ЛЖ. Индекс апоптоза составляет (как и в ЛЖ) 0,14. При этом к 1-м суткам эксперимента наблюдается увеличение числа TUNEL-позитивных ядер. Происходит достоверное повышение индекса апоптоза. На третьи сутки активность апоптотических процессов статистически значимо не отличается от предыдущего срока. На пятые сутки эксперимента индекс апоптоза несколько снижается, но остается достоверно выше, чем в контрольной группе (табл. 1).

Таким образом, при острой коронарной недостаточности, развивающейся в результате окклюзии нисходящей ветви левой коронарной артерии, апоптотические процессы в ПЖ инициируются раньше, чем в ЛЖ и отличаются более высокой активностью.

**Биохимическое исследование апоптотических механизмов в миокарде желудочков сердца.** Активность каспазы-3 достоверно повышается в ЛЖ на первые сутки исследования, продолжает нарастать к третьим суткам, но на пятые сутки уменьшается и уже не имеет статистически значимого отличия от контроля (рис. 1).

Таблица 1. Индекс апоптоза в миокарде ЛЖ и ПЖ при очаговой ишемии ЛЖ ( $M \pm m$ )

Отдел сердца	Контроль	1 сутки	3 суток	5 суток
ЛЖ	0,14 ± 0,01	0,15 ± 0,01	0,18 ± 0,01*	0,14 ± 0,01
ПЖ	0,14 ± 0,01	0,22 ± 0,01*	0,23 ± 0,01*	0,17 ± 0,01*

Примечание: \* – показатели, достоверно отличающиеся от контроля при  $p \leq 0,05$

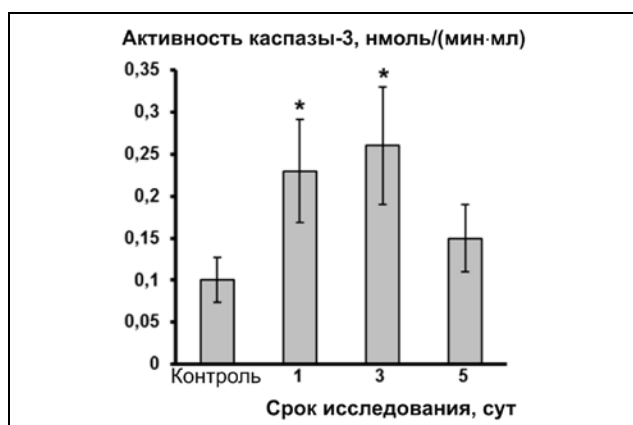


Рис. 1. Активность каспазы-3 в миокарде ЛЖ при его острой коронарной недостаточности; \* –  $p \leq 0,05$  по сравнению с контрольной группой

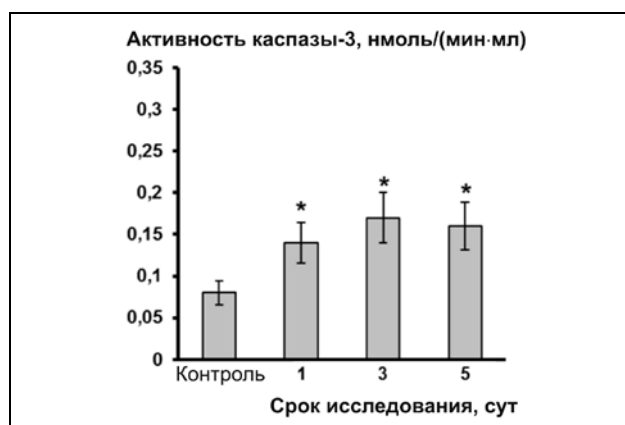


Рис. 2. Активность каспазы-3 в миокарде ПЖ при очаговой ишемии ЛЖ; \* –  $p \leq 0,05$  по сравнению с контрольной группой

В ПЖ при ишемическом повреждении миокарда ЛЖ наблюдается достоверное увеличение активности каспазы-3 на всех сроках исследования (рис. 2).

Анализируя данные, полученные при иммуногистохимическом и биохимическом исследовании апоптотических механизмов в миокарде ЛЖ, можно сделать вывод о том, что фрагментация ДНК в ядрах КМЦ связана с активацией каспазного каскада. Действительно, изменения активности каспазы-3 согласуются по срокам с результатами оценки апоптоза в миокарде методом TUNEL. Так, в ЛЖ активность каспазы-3 достигает своего пика на третьи сутки процесса и на этом же сроке определяется достоверное повышение ИА. В ПЖ активность каспазы-3 статистически значимо увеличена по сравнению с контролем на всех трёх сроках исследования с максимумом на третьи сутки эксперимента, что сопровождается аналогичной динамикой изменения величины ИА.

Можно предположить, что основной причиной усиления апоптоза КМЦ в данном случае является энергодифицит в клетках граничащей с некрозом области миокарда. Согласно данным ряда авторов, индекс апоптоза КМЦ, определяемый с помощью методики TUNEL, достоверно снижается при введении экзогенных макроэргов животным, у которых моделировали острую ишемию ЛЖ [7, 16]. Также известно, что при дефиците в клетках АТФ происходит увеличение содержания белков Вах и Вак, способствующих высвобождению цитохрома С из митохондрий и, как следствие, активации каспазы-3 [11, 18].

При этом не исключено, что дефицит энергии, обусловленный острой коронарной недостаточностью, способствует также реализации апоптотической программы посредством других, не исследованных в данной работе, сигнальных путей. В частности, есть данные, согласно которым при ишемии деградиация ДНК может происходить за счёт каспазозависимых механизмов [15].

Что касается ПЖ, то усиление каспазоопосредованных апоптотических процессов может быть обусловлено увеличением гемодинамической нагрузки, падающей на него при ослаблении сократительной способности ЛЖ по причине ишемического повреждения. Роль перегрузки сердца в усилении апоптоза КМЦ была продемонстрирована в ряде предшествующих работ [5, 10, 12].

Также следует предположить, что при очаговой ишемии ЛЖ происходит мобилизация резервных возможностей ПЖ, что, вероятно, имеет решающее

значение для функционирования сердца в целом в экстремальных для него условиях. В известной степени это согласуется с концепцией о ведущей регуляторной роли ПЖ в работе сердца [2].

Наконец, необходимо обратить внимание на довольно высокие значения ИА, полученные в нашем исследовании как в контрольной, так и в опытных группах. Судя по результатам других авторов, проводивших аналогичные исследования на животных [7, 16], это выглядит вполне закономерно. Однако представляется сомнительным, чтобы в данном случае все КМЦ, в которых были обнаружены признаки фрагментации ДНК, подвергались бы неизбежной гибели. Возможно, клетки входят в состояние парабоза, а затем часть их гибнет, а часть выживает. О существовании явления незавершённого и обратимого апоптоза неоднократно высказывались предположения как в российских, так и в зарубежных публикациях [3, 14].

## ВЫВОДЫ

1. При острой коронарной недостаточности в жизнеспособной области миокарда ЛЖ происходит интенсификация апоптотических механизмов, опосредованная активацией каспазного каскада.

2. Острая очаговая ишемия ЛЖ сопровождается усилением каспазозависимых механизмов программированной клеточной гибели в миокарде ПЖ.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Благодаров М.Л., Ковязин В.А., Коршунова А.Ю., Бабиченко И.И., Фролов В.А.* Структурные изменения миокарда при острой перегрузке левого желудочка в эксперименте // Архив патологии. 2011. Т. 73. № 1. С. 34–38.
2. *Казанская Т.А., Фролов В.А.* Правый желудочек сердца. М.: РУДН. 1995. 199 с.
3. *Пальцев М.А., Демура С.А., Коган Е.А., Жак Г., Зенде Б.* Роль bcl-2, bax, bak в процессах спонтанного апоптоза и пролиферации в нейроэндокринных опухолях легких: иммуногистохимическое исследование // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2000. Т. 130. № 7. С. 98–101.
4. *Симоненко Б.В., Бойцов С.А., Глухов А.А.* Апоптоз и патология миокарда // Клиническая медицина. 2000. Т. 64. № 8. С. 12–16.
5. *Фролов В.А., Дроздова Г.А., Риегер П., Благодаров М.Л.* Начальные механизмы формирования «гипертонического сердца» // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2004. Т. 137. № 3. С. 249–252.
6. *Хлапов А.П., Вечерский Ю.Ю., Рязанцева Н.В., Калюжин В.В., Мустафина Л.Р., Шипулин В.М., Новицкий В.В.* Роль апоптоза кардиомиоцитов в механизмах ишемического ремоделирования миокарда // Бюллетень сибирской медицины. 2008. №3. С. 33–37.

7. Швед И.А., Владимирская Т.Э. Апоптоз кардиомиоцитов при экспериментальной ишемии миокарда и влияние на его развитие креатинмоногидрата // *Здравоохранение*. 2009. № 2. С. 18–20.
8. Abbate A., Bussani R., Biondi-Zoccai G.G., Santini D., Petrolini A., De Giorgio F., Vasaturo F., Scarpa S., Severino A., Liuzzo G., Leone A.M., Baldi F., Sinagra G., Silvestri F., Vetrovec G.W., Crea F., Biasucci L.M., Baldi A. Infarct-related artery occlusion, tissue markers of ischaemia, and increased apoptosis in the peri-infarct viable myocardium // *Eur. Heart J.* 2005. V. 26. № 19. P. 2039–2045.
9. Abbate A., Bussani R., Sinagra G., Barresi E., Pivetta A., Perkan A., Hoke N.H., Salloum F.N., Kontos M.C., Biondi-Zoccai G.G., Vetrovec G.W., Sabbadini G., Baldi F., Silvestri F., Kukreja R.C., Baldi A. Right ventricular cardiomyocyte apoptosis in patients with acute myocardial infarction of the left ventricular wall // *Am. J. Cardiol.* 2008. V. 102. № 6. P. 658–662.
10. Condorelli G., Morisco C., Stassi G., Notte A., Farina F., Sgaramella G., de Rienzo A., Roncarati R., Trimarco B., Lembo G. Increased cardiomyocyte apoptosis and changes in proapoptotic and antiapoptotic genes bax and bcl-2 during left ventricular adaptations to chronic pressure overload in the rat // *Circulation*. 1999. V. 99. № 23. P. 3071–3078.
11. Greijer A.E., van der Wall E. The role of hypoxia inducible factor 1 (HIF-1) in hypoxia induced apoptosis // *J. Clin. Pathol.* 2004. V. 57. № 10. P. 1009–1014.
12. Hang T., Jiang S., Wang C., Xie D., Ren H., Zhuge H. Apoptosis and expression of uncoupling protein-2 in pressure overload-induced left ventricular hypertrophy // *Acta Cardiol.* 2007. V. 62. № 5. P. 461–465.
13. Hikoso S., Ikeda Y., Yamaguchi O., Takeda T., Higuchi Y., Hirotsu S., Kashiwase K., Yamada M., Asahi M., Matsumura Y., Nishida K., Matsuzaki M., Hori M., Otsu K. Progression of heart failure was suppressed by inhibition of apoptosis signal-regulating kinase 1 via transcortical gene transfer // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007. V. 50. № 5. P. 453–462.
14. Kitazumi I., Tsukahara M. Regulation of DNA fragmentation: the role of caspases and phosphorylation // *FEBS J.* 2011. V. 278. № 3. P. 427–441.
15. N ria Bahi, Jisheng Zhang, Marta Llovera, Manel Ballester, Joan X. Comella, and Daniel Sanchis. Switch from caspase-dependent to caspase-independent death during heart development // *Journal of Biological Chemistry*. 2012. V. 281. № 32. P. 22943 – 22952.
16. Ping Yan, Shou-quan Chen, Zhang-ping Li, Jie Zhang, Ji-ke Xue, Wan-tie Wang, Wei-jia Huang, Jun-yan Cheng, Hui-ping Li. Effect of exogenous phosphocreatine on cardiomyocyte apoptosis and expression of Bcl-2 and Bax after cardiopulmonary resuscitation in rats // *World J. Emerg. Med.* 2011. V. 2. № 4. P. 291–295.
17. Prech M., Marszałek A., Schröder J., Filas V., Lesiak M., Jemielity M., Araszkiewicz A., Grajek S. Apoptosis as a mechanism for the elimination of cardiomyocytes after acute myocardial infarction // *Am. J. Cardiol.* 2010. V. 105. № 9. P. 1240–1245.
18. Saikumar P., Dong Z., Patel Y., Hall K., Hopfer U., Weinberg J.M., Venkatachalam M.A. Role of hypoxia-induced Bax translocation and cytochrome c release in reoxygenation injury // *Oncogene*. 1998. V. 17. № 26. P. 3401–3415.
19. Sharma A.K., Dhingra S., Khaper N., Singal P.K. Activation of apoptotic processes during transition from hypertrophy to heart failure in guinea pigs // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2007. V. 293. № 3. P. H1384–H1390.
20. Takemura G., Fujiwara H. Morphological aspects of apoptosis in heart diseases. Morphological aspects of apoptosis in heart diseases // *J. Cell. Mol. Med.* 2006. V. 10. № 1. P. 56–75.
21. Zidar N., Jera J., Maja J., Dusan S. Caspases in myocardial infarction // *Adv. Clin. Chem.* 2007. V. 44. P. 1–33.

Поступила 5 апреля 2013 г.

## АПОПТОТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ В ЛЕВОМ И ПРАВОМ ВЕНТРИКУЛЯРНОМ МИОКАРДИИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ НЕДОСТАТОКЕ

© Авторы, 2013

**В.А. Фролов**

Dr. Sc.(Med.), Professor, Dean of the Faculty, Head of the Department, Peoples' Friendship University of Russia, Medical faculty, Department of general pathology and pathological physiology, Moscow, Russia  
E-mail: victorfro@rambler.ru, frolov@med.rudn.ru

**М.Л. Благоврамов**

Dr. Sc. (Med.), Associate Professor, Peoples' Friendship University of Russia, Medical Faculty, Department of General Pathology and Pathological Physiology, Moscow, Russia  
E-mail: blagonravovm@mail.ru

**М.М. Азова**

Ph.D. (Biol.), Associate Professor, Peoples' Friendship University of Russia, Medical Faculty, Department of Biology and General Genetics, Moscow, Russia  
E-mail: azovam@mail.ru

According to the results of the investigations presented in numerous papers, chronic heart failure is accompanied by activation of apoptotic mechanisms in the myocardium. With due account for the leading role of atherosclerosis and coronary heart disease in the development of this pathology the works studying cardiomyocyte apoptotic death in acute coronary insufficiency are of great interest. Often different authors do not have the same opinion on this point. In some papers activation of cardiomyocyte apoptosis in the stunned myocardium is put in doubt. However most of the authors consider apoptotic mechanisms to be enhanced in case of ischemic damage to the heart. Some investigations also revealed augmentation of cardiomyocyte apoptosis in the right ventricle (RV) due to focal ischemia of the left ventricle (LV).

In the present work acute coronary insufficiency was modeled in rabbits by ligation of the descending branch of the left coronary artery at the boundary between its middle and lower thirds. 1, 3 and 5 days after surgery apoptotic mechanisms in the left and right ventricular myocardium were studied by TUNEL assay and assessment of caspase 3 activity. It was found that apoptotic index significantly increased in the LV on day 3, caspase 3 activity in-

creased on day 1, reached its maximal value on day 3 and by day 5 returned to the control level. In the RV apoptotic index and caspase 3 activity were significantly higher compared with controls at all the investigated terms. Thus acute coronary insufficiency is accompanied by activation of apoptotic mechanism mediated by caspase cascade in the viable area of the LV. Acute focal ischemia of the LV is also followed by enhancement of caspase-dependent mechanisms of programmed cell death in the RV.

## References

1. Blagonravov M.L., Kovyazin V.A., Korshunova A.Ju., Babichenko I.I., Frolov V.A. Strukturnye izmeneniya miokarda pri ostroj peregruzke levogo zheludochka v e'ksperimente // *Arxiv patologii*. 2011. T. 73. № 1. S. 34–38.
2. Kazanskaya T.A., Frolov V.A. Pravyj zheludochek serdca. M.: RUDN. 1995. 199 s.
3. Pal'cev M.A., Demura S.A., Kogan E.A., Zhak G., Zende B. Rol' bcl-2, bax, bak v processax spontannogo apoptoza i proliferacii v nejroe'ndokrinnny'x opuxolyax legkix: immunogistoximicheskoe issledovanie // *Byulleten' e'ksperimental'noj biologii i medicziny'*. 2000. T. 130. № 7. S. 98–101.
4. Simonenko B.V., Bojczov S.A., Gluxov A.A. Apoptoz i patologiya miokarda // *Klinicheskaya mediczina*. 2000. T. 64. № 8. S. 12–16.
5. Frolov V.A., Drozdova G.A., Rieger P., Blagonravov M.L. Nachal'ny'e mexanizmy' formirovaniya «gipertonicheskogo serdca» // *Byulleten' e'ksperimental'noj biologii i medicziny'*. 2004. T. 137. № 3. S.249–252.
6. Xlapov A.P., Vecherskij Ju.Ju., Ryazanczeva N.V., Kalyuzhin V.V., Mustafina L.R., Shipulin V.M., Noviczkiy V.V. Rol' apoptoza kardiomiocitov v mexanizmax ishemicheskogo remodelirovaniya miokarda // *Byulleten' sibirskoj medicziny'*. 2008. №3. S. 33–37.
7. Shved I.A., Vladimirskaia T.E. Apoptoz kardiomiocitov pri e'ksperimental'noj ishemii miokarda i vliyanie na ego razvitie kreatinmonogidrata // *Zdravooxranenie*. 2009. № 2. S. 18–20.
8. Abbate A., Bussani R., Biondi-Zoccai G.G., Santini D., Petrolini A., De Giorgio F., Vasaturo F., Scarpa S., Severino A., Liuzzo G., Leone A.M., Baldi F., Sinagra G., Silvestri F., Vetovec G.W., Crea F., Biasucci L.M., Baldi A. Infarct-related artery occlusion, tissue markers of ischaemia, and increased apoptosis in the peri-infarct viable myocardium // *Eur. Heart J.* 2005. V. 26. № 19. P. 2039–2045.
9. Abbate A., Bussani R., Sinagra G., Barresi E., Pivetta A., Perkan A., Hoke N.H., Salloum F.N., Kontos M.C., Biondi-Zoccai G.G., Vetovec G.W., Sabbadini G., Baldi F., Silvestri F., Kukreja R.C., Baldi A. Right ventricular cardiomyocyte apoptosis in patients with acute myocardial infarction of the left ventricular wall // *Am. J. Cardiol.* 2008. V. 102. № 6. P. 658-662.
10. Condorelli G., Morisco C., Stassi G., Notte A., Farina F., Sgaramella G., de Rienzo A., Roncarati R., Trimarco B., Lembo G. Increased cardiomyocyte apoptosis and changes in proapoptotic and antiapoptotic genes bax and bcl-2 during left ventricular adaptations to chronic pressure overload in the rat // *Circulation*. 1999. V. 99. № 23. P. 3071–3078.
11. Greijer A.E., van der Wall E. The role of hypoxia inducible factor 1 (HIF-1) in hypoxia induced apoptosis // *J. Clin. Pathol.* 2004. V. 57. № 10. P. 1009–1014.
12. Hang T., Jiang S., Wang C., Xie D., Ren H., Zhuge H. Apoptosis and expression of uncoupling protein-2 in pressure overload-induced left ventricular hypertrophy // *Acta Cardiol.* 2007. V. 62. № 5. P. 461–465.
13. Hikoso S., Ikeda Y., Yamaguchi O., Takeda T., Higuchi Y., Hirota S., Kashiwase K., Yamada M., Asahi M., Matsumura Y., Nishida K., Matsuzaki M., Hori M., Otsu K. Progression of heart failure was suppressed by inhibition of apoptosis signal-regulating kinase 1 via transc coronary gene transfer // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007. V. 50. № 5. P. 453–462.
14. Kitazumi I., Tsukahara M. Regulation of DNA fragmentation: the role of caspases and phosphorylation // *FEBS J.* 2011. V. 278. № 3. P. 427–441.
15. Núria Bahi, Jisheng Zhang, Marta Llovera, Manel Ballester, Joan X. Comella, and Daniel Sancho. Switch from caspase-dependent to caspase-independent death during heart development // *Journal of Biological Chemistry*. 2012. V. 281. № 32. P. 22943 – 22952.
16. Ping Yan, Shou-quan Chen, Zhang-ping Li, Jie Zhang, Ji-ke Xue, Wan-tie Wang, Wei-jia Huang, Jun-yan Cheng, Hui-ping Li. Effect of exogenous phosphocreatine on cardiomyocyte apoptosis and expression of Bcl-2 and Bax after cardiopulmonary resuscitation in rats // *World J. Emerg. Med.* 2011. V. 2. № 4. P. 291–295.
17. Prech M., Marszałek A., Schröder J., Filas V., Lesiak M., Jemielly M., Araszkiewicz A., Grajek S. Apoptosis as a mechanism for the elimination of cardiomyocytes after acute myocardial infarction // *Am. J. Cardiol.* 2010. V. 105. № 9. P. 1240–1245.
18. Saikumar P., Dong Z., Patel Y., Hall K., Hopfer U., Weinberg J.M., Venkatachalam M.A. Role of hypoxia-induced Bax translocation and cytochrome c release in reoxygenation injury // *Oncogene*. 1998. V. 17. № 26. P. 3401–3415.
19. Sharma A.K., Dhingra S., Khaper N., Singal P.K. Activation of apoptotic processes during transition from hypertrophy to heart failure in guinea pigs // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2007. V. 293. № 3. P. H1384–H1390.
20. Takemura G., Fujiwara H. Morphological aspects of apoptosis in heart diseases. Morphological aspects of apoptosis in heart diseases // *J. Cell. Mol. Med.* 2006. V. 10. № 1. P. 56–75.
21. Zidar N., Jera J., Maja J., Dusan S. Caspases in myocardial infarction // *Adv. Clin. Chem.* 2007. V. 44. P. 1–33.