ОБЩАЯ ПАТОЛОГИЯ И ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ

ЭКСПРЕССИЯ БЕЛКОВ Bax И Bcl-2 В КАРДИОМИОЦИТАХ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА СЕРДЦА ПРИ ИНСУЛИНОЗАВИСИМОМ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ У КРЫС ЛИНИЙ WISTAR-KYOTO И SHR

А.П.Склифасовская[1], М.Л.Благонравов[1], А.Ю.Рябинина[1], М.М.Азова[2], В.А.Горячев[1]

[1]Кафедра общей патологии и патологической физиологии имени В.А.Фролова, [2]кафедра биологии и общей генетики Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН, Москва, РФ

Потеря кардиомиоцитов в результате апоптотической или некротической гибели является важным компонентом патогенеза сердечной недостаточности. Инициация апоптоза по митохондриальному пути определяется изменением баланса между про- и антиапоптотическими факторами, в частности Bax и Bcl-2. Апоптоз кардиомиоцитов при артериальной гипертензии исследован достаточно подробно. Вместе с тем остаётся малоизученным вопрос о возможной реализации апоптотических процессов в миокарде при сахарном диабете и его сочетании с артериальной гипертензией. Были исследованы особенности экспрессии белков Bax и Bcl-2 в кардиомиоцитах левого желудочка сердца крыс-самцов линии Wistar-Kyoto в возрасте 38 нед и линии SHR в возрасте 38 и 57 нед при артериальной гипертензии, изолированном диабете и при сочетании этих патологий. Инсулинозависимый диабет моделировали путём однократного парентерального введения стрептозотоцина в дозе 65 мг/кг. Экспрессию Bax и Bcl-2 оценивали иммуногистохимическим методом. При артериальной гипертензии и изолированном сахарном диабете происходило усиление апоптотических процессов в миокарде левого желудочка, о чём свидетельствовало повышение содержания проапоптотического фактора Bax и снижение экспрессии антиапоптотического Bcl-2. Однако при сочетанной патологии содержание Bax увеличивалось не столь существенно, при этом также достоверно повышалась экспрессия антиапоптотического Bcl-2.

Ключевые слова: *Bax; Bcl-2; миокард; артериальная гипертензия; сахарный диабет*

Программированные формы клеточной гибели выступают в качестве значимых механизмов патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний. В настоящее время они рассматриваются как потенциально регулируемые процессы. Так, апоптоз кардиомиоцитов может быть подвержен влиянию как эндогенных (генетических), так и экзогенных (в частности медикаментозных) факторов. При инициации апоптоза по внутреннему (митохондриальному) пути важную роль играет баланс между проапоптотическими и антиапоптотическими механизмами, опосредуемыми в том числе белками Bax и Bcl-2 [9].

Согласно данным экспериментального исследования [2], при острой гемодинамической перегрузке левого желудочка (ЛЖ) в жизнеспособных кардиомиоцитах ЛЖ наблюдается снижение содержания белка Bax в сочетании с выраженными деструктивными изменениями в миокарде. Одним из основных триггеров

Адрес для корреспонденции: blagonravovm@mail.ru. Благонравов М.Л.
doi: 10.47056/0365-9615-2021-171-5-543-549

апоптоза кардиомиоцитов при патологии сердца является нарушение энергетического обмена в клетках. В экспериментах на спонтанно-гипертензивных крысах линии SHR было установлено, что при воздействии макроэргического соединения фосфокреатина и антиоксиданта этилметилгидроксипиридина сукцината экспрессия Bcl-2 не изменяется, однако значительно снижается уровень белка Bax. Эти данные указывают на важную роль энергетического дефицита и окислительного стресса в индукции апоптотических процессов в миокарде при артериальной гипертензии (АГ) [1].

В последнее время существенное внимание уделяется роли кластерина (аполипопротеина J) — молекулярного шаперона, обладающего функциями, гомологичными эффектам малых белков теплового шока. Последние принимают активное участие в инициации апоптоза, который может активироваться при окислительном стрессе, а также под влиянием протеотоксичности отдельных внутриклеточных белков. Вместе с тем кластерин способен и к ингибированию как внешнего, так и внутреннего пути инициации апоптотической программы. В частности, связывая активную форму Bax в митохондриях, он предотвращает олигомеризацию Bax и последующее выделение цитохрома C в цитоплазму [11].

В исследовании [7] было обнаружено, что инфузия кластерина после острого инфаркта миокарда снижает интенсивность апоптоза кардиомиоцитов на 50% и вызывает индукцию эпителиально-мезенхимального перехода (ключевого феномена в репарации тканей после повреждения сердца), а также ангиогенеза, что в итоге способствует сохранению функции миокарда. Также установлено, что кластерин принимает участие в фосфорилировании Akt (протеинкиназы B) в условиях окислительного стресса [4].

Установлена роль фактора BAG3 в защите кардиомиоцитов от повреждения, вызванного ишемией/реперфузией. BAG3 служит кошапероном некоторых членов семейства белков теплового шока в процессе регуляции контроля качества белка. BAG3 взаимодействует с Bcl-2, что способствует ингибированию апоптоза и поддержанию структурной целостности саркомера за счёт связывания филамента с Z-диском через взаимодействие с актиновым кэппирующим белком β-1 (CapZβ1) [13]. Отмечается также, что гиперэкспрессия BAG3 у мышей до ишемии/реперфузии способствует ограничению размера инфаркта и улучшению функции ЛЖ. Кроме того, по данным [8], повышенная экспрессия BAG3 с использованием аденоассоциированного вируса серотипа 9 (rAAV9-BAG3) восстанавливала исходно сниженную функцию ЛЖ у мышей.

При развитии инсулинорезистентности в миокарде, как и в других инсулинозависимых тканях, нарушается трансмембранный транспорт глюкозы и увеличивается поглощение жирных кислот митохондриями. Установлена роль микроРНК в данных процессах. При сахарном диабете (СД) микроРНК влияют на функцию митохондрий кардиомиоцитов за счёт воздействия на уровень сигнальных компонентов инсулина, генерацию АФК и апоптоз [6]. Отмечается повышенная экспрессия let-7 miRNA в миокарде крыс со стрептозотоцининдуцированным СД, в то время как экспрессия белка рецептора инсулиноподобного фактора роста-1 (IGF-1R), рецептора инсулина (IR) и GLUT4 в данных условиях значительно ниже [10].

В исследовании [14] было показано, что экспрессия miRNA-195 увеличена в миокарде мышей с СД 1-го типа, а также в кардиомиоцитах, выделенных от мышей линии C57BL/6, в то время как уровни белков сиртуина-1 (Sirt1) и Bcl-2 значительно снижены. Ингибирование miRNA-195 увеличивало экспрессию Sirt1 у диабетических мышей, а также экспрессию белка Bcl-2. Предположительно, ингибирование микроРНК-195 способно активировать антиапоптотические пути в клетке. Кроме того, так как Sirt1 является эффектором сигнального пути инсулина, можно допустить, что микроРНК способны регулировать экспрессию белков далее по сигнальному каскаду инсулина [3].

В целом современные представления о роли апоптоза указывают на наличие потенциальных возможностей для управления данным процессом при тех или иных видах патологии сердца. Вместе с тем необходимы новые данные о состоянии ключевых факторов регуляции апоптотических процессов в условиях повреждения миокарда, обусловленного сочетанием АГ и СД.

Целью данной работы являлось исследование особенностей экспрессии проапоптотического белка Bax и антиапоптотического белка Bcl-2 в кардиомиоцитах ЛЖ сердца при первичной АГ, инсулинозависимом СД и их сочетании.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена на крысах-самцах линий Wistar-Kyoto и SHR (n=25), масса тела которых на момент исследования составляла 290-400 г.

Все манипуляции с животными проводились в соответствии с Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (Страсбург, 1986 г.).

Крысы были разделены на 5 групп (по 5 особей в каждой): 1-я (контроль) — интактные нормотензивные крысы линии Wistar-Kyoto в возрасте 38 нед, 2-я — гипертензивные крысы линии SHR в возрасте 38 нед, 3-я — гипертензивные крысы линии SHR в возрасте 57 нед, 4-я — нормотензивные крысы линии Wistar-Kyoto в возрасте 38 нед с инсулинозависимым СД длительностью 30 сут, 5-я — гипертензивные крысы линии SHR в возрасте 38 нед с инсулинозависимым СД длительностью 30 сут.

Инсулинозависимый СД моделировали путём однократного интраперитонеального введения стрептозотоцина (Alfa Aesar) в дозе 65 мг/кг массы тела животного. Раствор стрептозотоцина для инъекций готовили на цитратном буфере при 4ºС непосредственно перед введением. Через 3 сут измеряли уровень глюкозы в крови, взятой из хвостовой вены, с использованием глюкометра AccuChek Active (Roche Diabetes Care GmbH). Для дальнейших экспериментов отбирали животных с гликемией выше 16 ммоль/л. Длительность СД у животных обеих групп с момента верификации гипергликемии составляла 30 сут.

Под общим обезболиванием проводили торакотомию и экстирпацию сердец. Полученные образцы ткани миокарда ЛЖ фиксировали в 4% растворе нейтрального параформальдегида в течение 72 ч, обрабатывали и заливали в парафин по общепринятой методике. Гистологические срезы толщиной 5 мкм готовили на микротоме Slidt 2003 и наносили на стёкла с поли-L-лизиновым покрытием (для иммуногистохимического исследования).

Для иммуногистохимического исследования срезы ткани депарафинировали ксилолом и проводили по спиртам нисходящей концентрации. Для оценки экспрессии белков Bax и Bcl-2 в кардиомиоцитах проводили реакцию с первичными кроличьими поликлональными антителами Anti-Bax antibody produced in rabbit и с первичными кроличьими поликлональными антителами Anti-Bcl-2 antibody produced in rabbit (Sigma-Aldrich). Результаты иммуногистохимической реакции визуализировали с использованием набора реагентов Rabbit specific HRP/DAB (ABC) Detection IHC Kit (Abcam). Препараты докрашивали гематоксилином Майера. При появлении коричневого окрашивания цитоплазмы кардиомиоцитов реакция считалась положительной. Проводили световую микроскопию в 30 полях зрения в каждом препарате миокарда при 400-кратном увеличении на микроскопе Nikon Eclipse E-400 с видеосистемой на основе камеры Watec 221S. Позитивно окрашенные кардиомиоциты количественно анализировали с использованием сетки Автандилова: определяли отношение количества равноудалённых точек, приходящихся на позитивно окрашенную цитоплазму клеток, к общему количеству точек, занимаемых цитоплазмой.

Статистическую обработку полученных результатов проводили в программе Statistica 6.0 (StatSoft, Inc.). Для каждого показателя вычисляли среднее значение и ошибку среднего. Для определения достоверности различий полученных данных применяли *U* критерий Манна—Уитни (за достоверную принималась разность средних значений при $p \leq 0.05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Экспрессия Bax в миокарде ЛЖ. Во всех группах животных было отмечено достоверное увеличение экспрессии Bax в цитоплазме кардиомиоцитов ЛЖ по сравнению с контролем (рис. 1, *а*). При этом в группе с изолированным СД уровень экспрессии Bax увеличивался более чем в 2 раза.

Качественный анализ срезов миокарда ЛЖ показал положительное окрашивание цитоплазмы кардиомиоцитов диффузного типа в основном средней интенсивности, в отдельных участках наблюдалось локальное интенсивное окрашивание (рис. 2, *а*). У крыс с АГ в возрасте 38 нед плотность положительно окрашенных кардиомиоцитов увеличивалась по сравнению с контролем; был характерен мозаичный тип окрашивания отдельных клеток меньшей интенсивности, но на большем протяжении, также встречались участки перехода окрашивания в диффузное, с низкой интенсивностью. Между слоями миокарда существенных различий в плотности положительно окрашенных участков не отмечалось.

В группе крыс с АГ в возрасте 57 нед (рис. 2, *б*) существенно увеличивалось по сравнению с контролем количество положительно окрашенных кардиомиоцитов. Преобладало интенсивное окрашивание цитоплазмы отдельных кардиомиоцитов, однако, в отличие от группы 38-недельных гипертензивных крыс, местами оно переходило в плотное, сплошное. Как и в контроле, не наблюдалось существенных раз-

личий в плотности окрашивания между слоями миокарда.

При изолированном СД (рис. 2, *в*) отмечалось значительное увеличение по сравнению с контролем количества кардиомиоцитов с положительной иммуногистохимической реакцией на Bax. При этом было характерно окрашивание высокой интенсивности. Окрашивались как отдельные волокна клеток, так и целые группы на значительном протяжении. Участки локального окрашивания встречались редко. Позитивная реакция проявлялась преимущественно в толще миокарда. По направлению к эпикарду плотность окрашивания снижалась и приобретала точечный, но интенсивный характер, а по направлению к эндокарду отмечалось усиление интенсивности положительно окрашенных кардиомиоцитов.

Для животных с АГ в возрасте 38 нед в сочетании с СД (рис. 2, *г*) была характерна повышенная плотность кардиомиоцитов с позитивной реакцией на Bax. В толще миокарда в основном встречались участки сплошного окрашивания высокой интенсивности, с отдельными, редко встречающимися участками позитивной реакции локального типа. Большее количество клеток с позитивной реакцией на Bax выявлялось в толще миокарда. Ближе к эпикарду интенсивность окрашивания резко снижалась и сохранялось низкоинтенсивное окрашивание отдельных клеток, по направлению к эндокарду плотность окрашивания снижалась, но отдельные интенсивно окрашенные группы кардиомиоцитов сохранялись.

Экспрессия Bcl-2 в миокарде ЛЖ. По данным количественного анализа (рис. 1, *б*) содержание Bcl-2 в цитоплазме кардиомиоцитов ЛЖ достоверно уменьшалось по сравнению с контролем у крыс с АГ в возрасте 38 и 57 нед, а также при изолированном СД. В группе сочетанной патологии уровень экспрессии Bcl-2, напротив, был значимо повышен по сравнению с контролем.

После проведения иммуногистохимической реакции на Bcl-2 в контрольной группе (рис. 3, *а*) отмечалось положительное окрашивание цитоплазмы как отдельных кардиомиоцитов, так и групп клеток с низкой и высокой интенсивностью. Высокая плотность положительно окрашенных клеток определялась преимущественно в толще миокарда, а по направлению к эпикарду и эндокарду количество клеток с позитивной реакцией на Bcl-2 уменьшалось, при этом наблюдалась тенденция к снижению интенсивности окрашивания вплоть до полного исчезновения.

У крыс с АГ в возрасте 38 нед отмечалось значительное снижение по сравнению с контролем плотности положительно окрашенных кардиомиоцитов с характерным диффузным распределением окрашивания отдельных волокон низкой интенсивности. Относительно более высокая плотность окрашивания наблюдалась в среднем слое миокарда по сравнению с его областями, прилегающими к эпикарду и эндокарду, где положительное окрашивание встречалось редко, было преимущественно локального типа и низкой интенсивности.

В группе крыс с АГ в возрасте 57 нед (рис. 3, *б*) наблюдалось более выраженное, чем у 38-недельных животных, снижение плотности кардиомиоцитов с позитивной реакцией на Bcl-2.

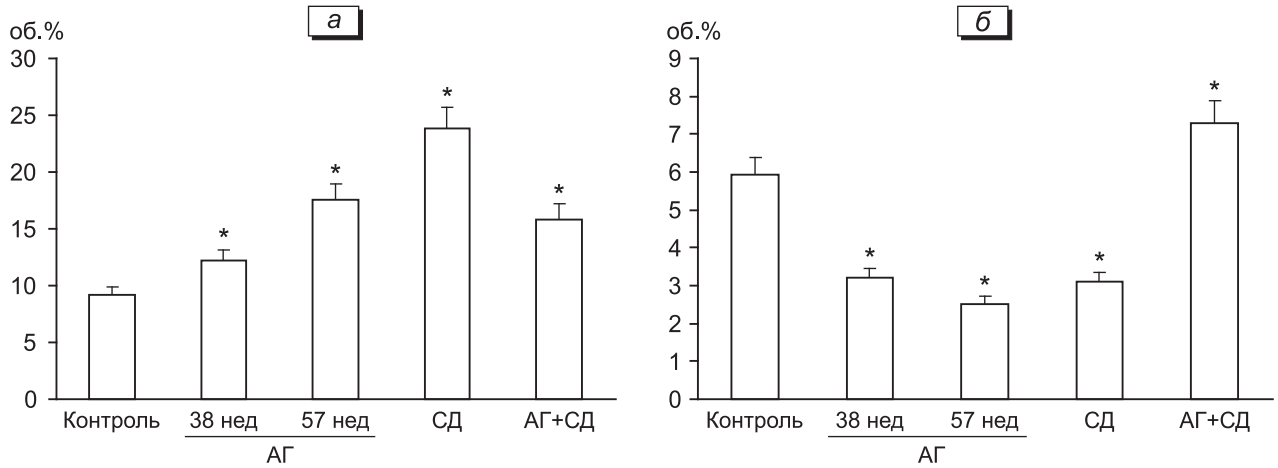

Рис. 1. Содержание белков Bax (*а*) и Bcl-2 (*б*) в кардиомиоцитах ЛЖ при АГ (крысы SHR, 38 и 57 нед), инсулинозависимом СД (крысы Wistar-Kyoto, 38 нед) и при сочетании АГ и СД (крысы SHR, 38 нед).
*$p \leq 0.05$ по сравнению с контролем.

Во всех слоях миокарда отмечалось диффузное окрашивание низкой интенсивности, редко встречались участки отдельно окрашенных клеток средней интенсивности.

При изолированном СД (рис. 3, *в*) количество положительно окрашенных кардиомиоцитов также снижалось по сравнению с контролем. Клетки с позитивной иммуногистохимической реакцией встречались редко. Было характерно окрашивание низкой и средней интенсивности при визуализации препаратов как в продольном, так и в поперечном сечении. При этом встречались значительные по размеру участки миокарда, не имеющие позитивной реакции на Bcl-2. Окрашивание в толще миокарда отсутствовало.

В группе животных с сочетанной патологией (рис. 3, *г*) плотность положительного окрашивания на Bcl-2 была несколько выше, чем в контроле. При этом наблюдалось окрашивание групп клеток средней интенсивности, местами переходящее в сплошное, с низкой интенсивностью на значительном протяжении. Окрашивание наблюдали как в толще миокарда, так и по направлению к эпикарду и эндокарду.

Усиление синтеза Bax и угнетение экспрессии Bcl-2 при АГ на разном сроке может опосредоваться разными механизмами. В частности, увеличение экспрессии Bax при АГ может быть вызвано активацией апоптотической программы при сохраняющемся стрессе эндоплазматического ретикулума. В данных условиях транскрипционная индукция гомологичного белка C/EBP (CHOP/GADD153), каспаза-12-зависимого пути и активация c-Jun NH2-концевой киназы (JNK)-зависимого пути может способствовать инициации апоптотических процессов [5].

Одним из возможных вариантов повышения экспрессии Bax и снижения экспрессии Bcl-2 в условиях СД является регуляция метаболизма

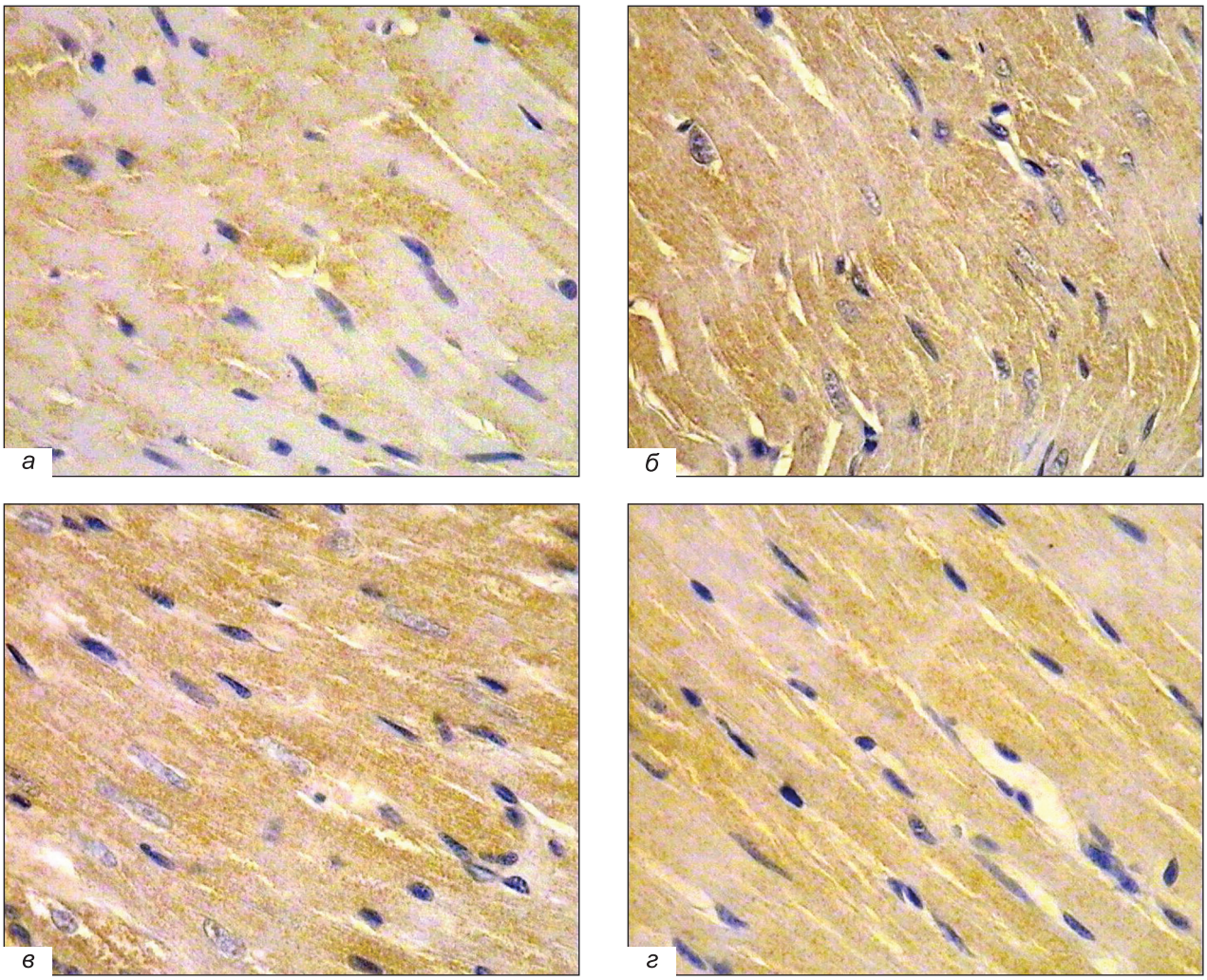

Рис. 2. Экспрессия Bax в кардиомиоцитах миокарда ЛЖ крыс. Иммуногистохимическое окрашивание, ×400. *а* — контроль; *б* — АГ 57 нед; *в* — СД 38 нед; *г* — АГ 38 нед+СД.

энергетического субстрата при переходе от утилизации глюкозы к утилизации свободных жирных кислот, а также процессов, опосредующих активацию апоптотической программы в кардиомиоцитах при гипергликемии посредством микроРНК. Так, рецепторы, активируемые пероксисомными пролифераторами (PPAR), являются основным фактором транскрипции, ответственным за экспрессию программы генов окисления жирных кислот. Было обнаружено, что PPAR-коактиватор PGC-1, эссенциальный коактиватор PPAR и индуктор ацил-КоА-дегидрогеназы средней цепи непосредственно регулируются семейством miRNA-29 (miRNA-29a-c). Интересно, что экспрессия miRNA-29a снижается в кардиомиоцитах при стрептозотоцининдуцированном СД, что в определённой степени объясняет индукцию PPAR и повышенное окисление жирных кислот [12].

Активация апоптотической программы в условиях гипергликемии определяется целым рядом факторов, включая липотоксичность, глюкотоксичность и повышенный окислительный стресс. В процессах индукции апоптоза в условиях гипергликемии в кардиомиоцитах принимают участие многие микроРНК. В кардиомицитах крыс с высоким содержанием глюкозы усиливается экспрессия miRNA-34a, снижается экспрессия целевого антиапоптотического белка Bcl-2. Кроме того, как было показано на модели стрептозотоцининдуцированного СД у мышей, Bcl-2 отрицательно регулируется гиперэкспрессией miRNA-195, в результате чего наблюдается уменьшение производства АФК и ингибирование апоптоза [14].

Результаты проведённого исследования показали, что при АГ и изолированном СД происходит усиление апоптотических процессов в

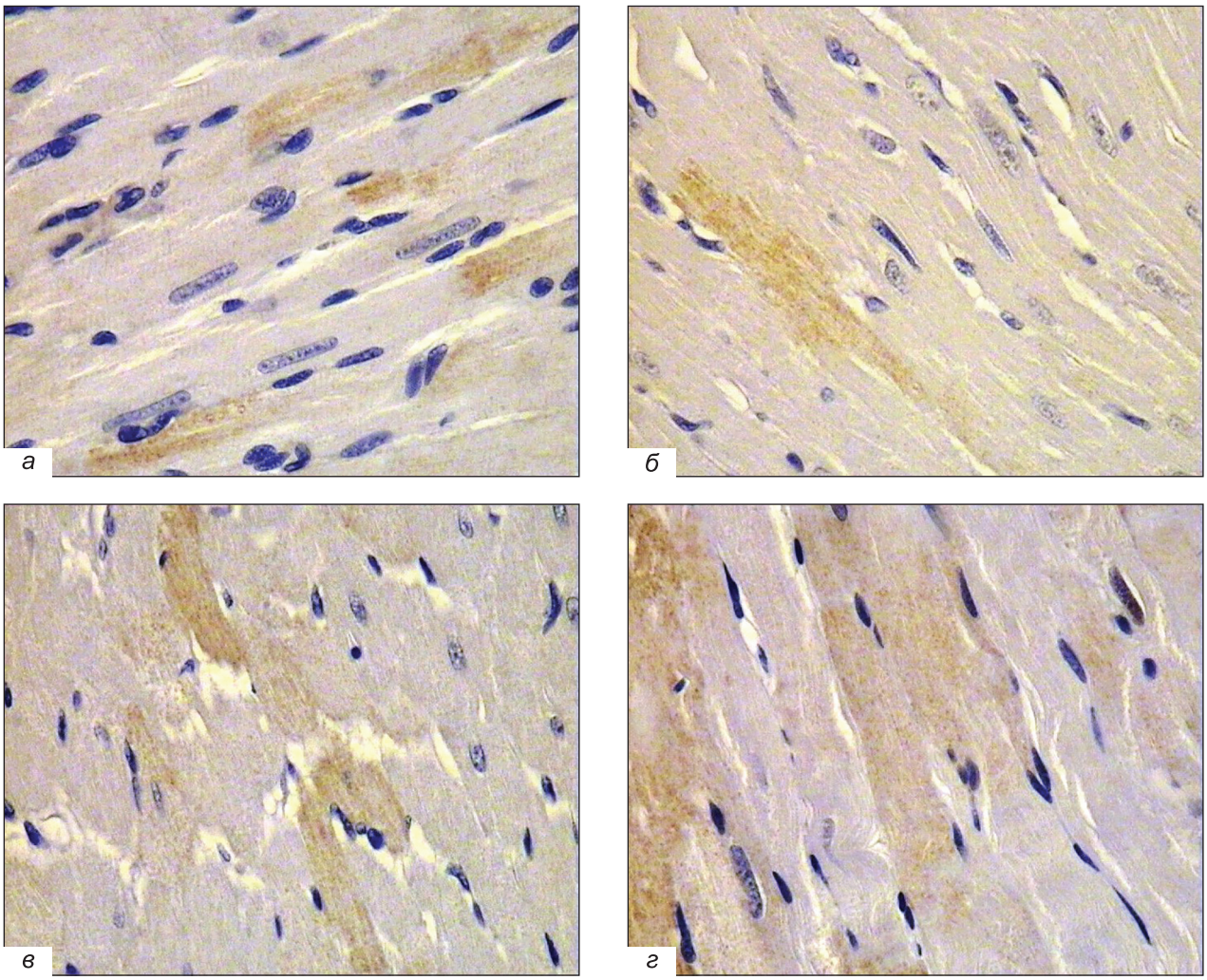

Рис. 3. Экспрессия Bcl-2 в кардиомиоцитах миокарда ЛЖ крыс. Иммуногистохимическое окрашивание, ×400. *а* — контроль; *б* — АГ 57 нед; *в* — СД 38 нед; *г* — АГ 38 нед+СД.

миокарде ЛЖ. Однако при сочетании АГ и СД содержание проапоптотического фактора Bax увеличивается не столь существенно, при этом также достоверно повышается экспрессия антиапоптотического белка Bcl-2. Можно предположить, что в данном случае по причине установления баланса между факторами Bax и Bcl-2 изменения интенсивности апоптоза кардиомиоцитов происходить не будут.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Azova M.M., Blagonravov M.L., Frolov V.A.* Effect of phosphocreatine and ethylmethylhydroxypyridine succinate on the expression of Bax and Bcl-2 proteins in left-ventricular cardiomyocytes of spontaneously hypertensive rats // Bull. Exp. Biol. Med. 2015. Vol. 158, N 3. P. 313-314. doi: 10.1007/s10517-015-2749-4
2. *Blagonravov M.L., Korshunova A.Y., Azova M.M., Bryk A.A., Frolov V.A.* Expression of Bax protein and morphological changes in the myocardium in experimental acute pressure overload of the left ventricle // Bull. Exp. Biol. Med. 2016. Vol. 161, N 2. P. 312-315. doi: 10.1007/s10517-016-3403-5
3. *de Kreutzenberg S.V., Ceolotto G., Papparella I., Bortoluzzi A., Semplicini A., Dalla Man C., Cobelli C., Fadini G.P., Avogaro A.* Downregulation of the longevity-associated protein sirtuin 1 in insulin resistance and metabolic syndrome: potential biochemical mechanisms // Diabetes. 2010. Vol. 59, N 4. P. 1006-1015. doi: 10.2337/db09-1187
4. *Foglio E., Puddighinu G., Fasanaro P., D'Arcangelo D., Perrone G.A., Mocini D., Campanella C., Coppola L., Logozzi M., Azzarito T., Marzoli F., Fais S., Pieroni L., Marzano V., Germani A., Capogrossi M.C., Russo M.A., Limana F.* Exosomal clusterin, identified in the pericardial fluid, improves myocardial performance following MI through epicardial activation, enhanced arteriogenesis and reduced apoptosis // Int. J. Cardiol. 2015. Vol. 197. P. 333-347. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.06.008
5. *Han K., Hassanzadeh S., Singh K., Menazza S., Nguyen T.T., Stevens M.V., Nguyen A., San H., Anderson S.A., Lin Y., Zou J., Murphy E., Sack M.N.* Parkin regulation of CHOP modulates susceptibility to cardiac endoplasmic reticulum stress // Sci. Rep. 2017. Vol. 7, N 1. ID 2093. doi: 10.1038/s41598-017-02339-2
6. *Hathaway Q.A., Pinti M.V., Durr A.J., Waris S., Shepherd D.L., Hollander J.M.* Regulating microRNA expression: at the heart of diabetes mellitus and the mitochondrion // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 2018. Vol. 314, N 2. P. H293-H310. doi: 10.1152/ajpheart.00520.2017
7. *Jun H.O., Kim D.H., Lee S.W., Lee H.S., Seo J.H., Kim J.H., Kim J.H., Yu Y.S., Min B.H., Kim K.W.* Clusterin protects H9c2 cardiomyocytes from oxidative stress-induced apoptosis via Akt/GSK-3β signaling pathway // Exp. Mol. Med. 2011. Vol. 43, N 1. P. 53-61. doi: 10.3858/emm.2011.43.1.006
8. *Knezevic T., Myers V.D., Su F., Wang J., Song J., Zhang X.Q., Gao E., Gao G., Muniswamy M., Gupta M.K., Gordon J., Weiner K.N., Rabinowitz J., Ramsey F.V., Tilley D.G., Khalili K., Cheung J.Y., Feldman A.M.* Adeno-associated virus serotype 9 — driven expression of BAG3 improves left ventricular function in murine hearts with left ventricular dysfunction secondary to a myocardial infarction // JACC Basic Transl. Sci. 2016. Vol. 1, N 7. P. 647-656. doi: 10.1016/j.jacbts.2016.08.008
9. *Lee Y., Gustafsson A.B.* Role of apoptosis in cardiovascular disease // Apoptosis. 2009. Vol. 14, N 4. P. 36-548. doi: 10.1007/s10495-008-0302-x
10. *Li J., Ren Y., Shi E., Tan Z., Xiong J., Yan L., Jiang X.* Inhibition of the let-7 family microRNAs induces cardioprotection against ischemia-reperfusion injury in diabetic rats // Ann. Thorac. Surg. 2016. Vol. 102, N 3. P. 829-835. doi: 10.1016/j.athoracsur.2016.02.016
11. *Pereira R.M., Mekary R.A., da Cruz Rodrigues K.C., Anaruma C.P., Ropelle E.R., da Silva A.S.R., Cintra D.E., Pauli J.R., de Moura L.P.* Protective molecular mechanisms of clusterin against apoptosis in cardiomyocytes // Heart Fail Rev. 2018. Vol. 23, N 1. P. 123-129. doi: 10.1007/s10741-017-9654-z
12. *Schilling J.D.* The mitochondria in diabetic heart failure: from pathogenesis to therapeutic promise // Antioxid. Redox Signal. 2015. Vol. 22, N 17. P. 1515-1526. doi: 10.1089/ars.2015.6294
13. *Su F., Myers V.D., Knezevic T., Wang J., Gao E., Madesh M., Tahrir F.G., Gupta M.K., Gordon J., Rabinowitz J., Ramsey F.V., Tilley D.G., Khalili K., Cheung J.Y., Feldman A.M.* Bcl-2-associated athanogene 3 protects the heart from ischemia/reperfusion injury // JCI Insight. 2016. Vol. 1, N 19. ID e90931. doi: 10.1172/jci.insight.90931
14. *Zheng D., Ma J., Yu Y., Li M., Ni R., Wang G., Chen R., Li J., Fan G.C., Lacefield J.C., Peng T.* Silencing of miR-195 reduces diabetic cardiomyopathy in C57BL/6 mice // Diabetologia. 2015. Vol. 58, N 8. P. 1949-1958. doi: 10.1007/s00125-015-3622-8

Получено 05.03.21