

М.А. Кузьменко, В.Б. Павлюченко, Л.В. Тумановская, В.Е. Досенко, А.А. Мойбенко

## Экспериментальная терапия ремоделирования сердца с помощью препаратов кверцетина

Институт физиологии им. А.А. Богомольца Национальной академии наук Украины, Украина, 01024, г.Киев, ул. Богомольца, 4

Показано, что длительная  $\beta$ -адренергическая гиперстимуляция приводила к фиброзу и нарушению функции сердца, а также к фибротическим изменениям его ткани. Применение препаратов кверцетина, в частности, водорастворимой формы (корвитин) и таблетированной (квертин) оказывало благоприятное действие на кардиогемодинамику, способствовало нормализации систолической и диастолической функции при ремоделировании сердца, вызванном длительными  $\beta$ -адренергическими воздействиями. Установлено, что используемая экспериментальная терапия сокращала площадь фиброза сердца практически в 3 раза, с чем может быть связано в первую очередь улучшение растяжимости, показателей диастолической и насосной функции сердца при его ремоделировании.

**Ключевые слова:** ремоделирование сердца, биофлавоноиды, фиброз, функция сердца

M.A. Kuzmenko, V.B. Pavlyuchenko, L.V. Tumanovskaya, V.E. Dosenko, A.A. Moybenko

## Experimental therapy of cardiac remodeling with quercetin-containing drugs

Bogomoletz Institute of Physiology, 4, Bogomoletz str., Kyiv, 01024, Ukraine

It was shown that continuous beta-adrenergic hyperstimulation resulted in cardiac function disturbances and fibrosis of cardiac tissue. Treatment with quercetin-containing drugs, particularly, water-soluble corvitin and tableted quertin exerted favourable effect on cardiac hemodynamics, normalized systolic and diastolic function in cardiac remodeling, induced by sustained beta-adrenergic stimulation. It was estimated that conducted experimental therapy limited cardiac fibrosis area almost three-fold, that could be associated with first and foremost improved cardiac distensibility, characteristics of diastolic and also pump function in cardiac remodeling.

**Key words:** cardiac remodeling, bioflavonoids, fibrosis, cardiac function

Ремоделирование сердца является универсальным феноменом, который проявляется в ответ на влияние различных патогенных факторов (ишемия, функциональная перегрузка сердца и т.д.). Ремоделирование имеет двухфазный характер [10]. В острую фазу (от нескольких минут до 2 нед. после действия фактора) происходит активация высвобождения цитокинов (преимущественно  $\text{TNF-}\alpha$ ,  $\text{IL-1}\beta$  и  $\text{IL-6}$ ), миграция клеток воспаления, оксидативный стресс. Степень активизации этих процессов определяет выживаемость кардиомиоцитов и процессы регенерации ткани. Следующая хроническая фаза развивается в ответ на вторую, длительную волну активации образования цитокинов и отличается характерными особенностями в зоне повреждения и отдаленных участках миокарда, в частности на этом этапе определяется переход к эксцентрической или концентрической гипертрофии, а также отмечается активация матриксных металлопротеиназ, пролиферация фибробластов, развитие интер-

стициального фиброза и т.д. Существует мнение [9], что в хронической фазе ремоделирование сердца может играть адаптивную роль, если концентрическая гипертрофия позволяет нормализовать напряжение стенки сердца и сохранить систолическую функцию сердца. Дезадаптивным же ремоделирование сердца можно считать при избыточном изменении внеклеточного матрикса, значительном интерстициальном фиброзе, дилатации и дальнейшем нарушении насосной функции сердца.

В условиях эксперимента одним из способов воспроизведения ремоделирования сердца является адренергическая гиперстимуляция, которая сопровождается гипертрофией кардиомиоцитов, гибелью части клеток и замещением соединительной тканью [11]. На данном этапе разработки проблемы ведется активный поиск препаратов, пригодных для коррекции состояний, связанных с ремоделированием сердца [5]. Особое внимание привлекают в связи с этим вещества антиоксидантного действия, в частности, недавно получены данные о защитном эффекте применения комплекса растительных вытяжек для улучшения функции

**Для корреспонденции:** Мария Алексеевна Кузьменко, аспирант отд. общей и молекулярной патофизиологии ИФ им. А.А. Богомольца НАН Украины. E-mail: kuzmenko@biph.kiev.ua

сердца при его ремоделировании [14]. В эксперименте установлен спектр протекторных эффектов водорастворимой формы кверцетина — корвитина [4], получивших подтверждение в клинической практике при лечении инфаркта миокарда [3]. В частности показано, что применение корвитина в первые 5 сут. после инфаркта миокарда определяет дальнейшее течение заболевания на длительный период. Нами разработан препарат корвитин (патент Украины №23996А), который может быть терапевтически значимым для коррекции нарушений при ремоделировании сердца. До настоящего времени такого рода исследований не проводилось.

*Цель исследования* — оценка эффективности препаратов кверцетина (водорастворимой формы — корвитин и таблетированной формы — квертин) при экспериментальном ремоделировании сердца адренергической гиперстимуляции.

### Методика

Эксперименты проведены на крысах Вистар массой 280—320 г, которые были разделены на 3 группы. Животным 1-й группы (контроль) группы (I) вводили физиологический раствор на протяжении 7 сут., после чего они находились на стандартном рационе питания. Животные 2-й и 3-й групп получали подкожные инъекции агониста  $\beta$ -адренорецепторов изопроterenолола (5 мг/кг в сутки) на протяжении 7 сут. для воспроизведения  $\beta$ -адренергической гиперстимуляции и ремоделирования миокарда. С 8-х суток крысам 3-й группы внутривенно вводили: через хвостовую вену корвитин (5 мг кверцетина/кг) на протяжении 5 сут., после чего эти животные на протяжении 3 недель перорально в составе корма получали квертин (15 мг кверцетина/кг). На 34-е сут. после начала введения изопроterenолола все животные использованы для функциональных и гистологических исследований с целью определения степени повреждения миокарда.

Крыс анестезировали с помощью уретана (1,25 г/кг, внутривенно). Ультрамикрокатетер 2F («Millar Instruments», США) вводили через правую сонную артерию ретроградно в ЛЖ, что позволяло одновременно регистрировать изменения давления и объема ЛЖ в режиме реального времени [12]. Запись показателей кардиогемодинамики проводили в двух режимах: в исходном состоянии и в условиях временной (на протяжении 7—10 с) окклюзии брюшной полости вены (*v.cava*).

Соотношение давления и объема ЛЖ анализировали с помощью программы PVAN 3.6 («Millar Instruments», США) с конвертацией относительных единиц (RVU) в абсолютные единицы объема (мкл).

Основные параметры, регистрируемые в исходном состоянии, были: частота сердечных сокращений (ЧСС), конечно-систолический объем (КСО) и давление (КСД), конечно-диастолический объем (КДО) и давление (КДД), ударный объем (УО), минутный объем крови (МОК), фракция выброса (ФВ), максимальная скорость нарастания давления ЛЖ ( $dP/dt_{max}$ ), максимальная скорость снижения давления ЛЖ ( $dP/dt_{min}$ ), константа активного расслабления по методу Weiss (1976) ( $\tau$ ), артериальная жесткость как индекс постнагрузки.

Согласно концепции Suga H. и Sagawa [16], ЛЖ характеризуется переменной жесткостью (*time-varying elastance*), что позволяет определить его сократимость на основе показателей максимальной ( $ЖМ_{max}$ ) и конечно-систолической жесткости ( $ЖМ_{КС}$ ), а также способность к растяжению — на основе конечно-диастолической жесткости [12]. Величины данных параметров были получены в условиях временной окклюзии брюшной полости вены.

Выраженность фиброза в миокарде оценивали в препаратах с селективной окраской соединительной ткани (метод Ван-Гизон). Окрашенные срезы сканировали и полученные цифровые изображения анализировали с помощью специализированной морфометрической программы ImageJ (National Institutes of Health, USA).

Полученные данные обработаны с помощью программ Excel 2000 и Origin 7.0. Величины представлены как средние арифметические ( $M$ )  $\pm$  стандартная ошибка средней величины ( $m$ ).

### Результаты и обсуждение

Проведенные эксперименты выявили кардиопротекторный эффект препаратов кверцетина в отношении ремоделирования сердца. Через 26 сут. после адренергической гиперстимуляции у животных 2-й группы была нарушена насосная функция сердца: УО был снижен на 38% ( $p < 0,01$ ), МОК — на 42% ( $p < 0,01$ ), ФВ — на 36% ( $p < 0,01$ ), ЧСС при этом оставалась без изменений (таблица). В те же сроки после проведения экспериментальной терапии (3-я группа) отмечено отчетливое позитивное изменение гемодинамических показателей, что отразилось на форме кривых давления-объема (рис. 1). Насосная функция улучшалась: УО восстанавливался до контрольного уровня, ФВ была повышена на 41% ( $p < 0,01$ ), МОК — на 28% ( $p < 0,01$ ) по сравнению с показателями 2-й группы. При этом значимо снижалось ЧСС на 21% ( $p < 0,01$ ). Таким образом, улучшение сердечного выброса происходило за счет увеличения объема изгоняемой крови, при реализации механизма Франка—Старлинга, что является энергетически более выгодным механизмом компенсации, чем, в частности, тахикардия или адреностимуляция.

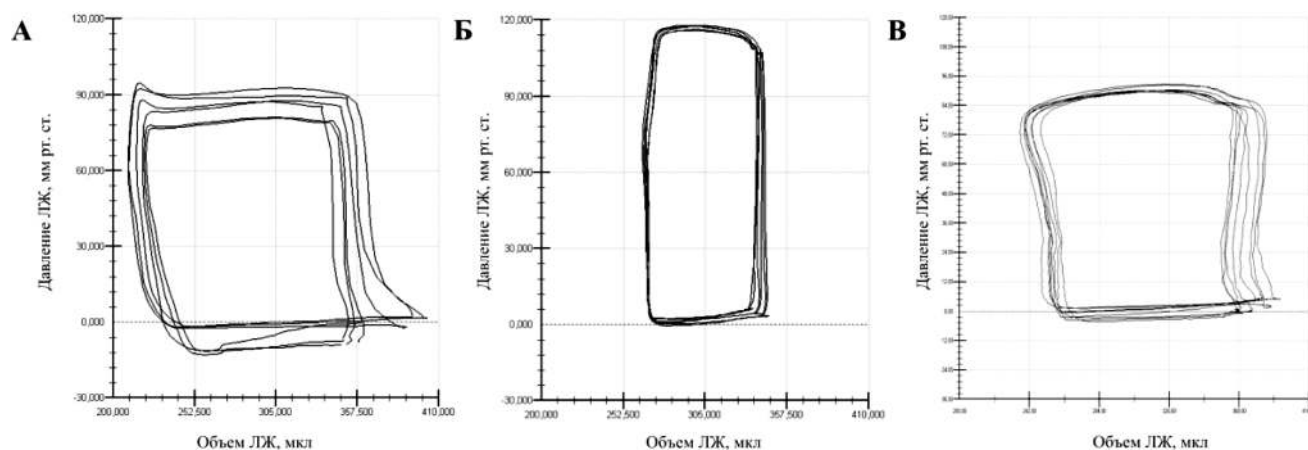


Рис. 1. Репрезентативные кривые давления-объема: А – в контроле; Б – после адренергической гиперстимуляции; В – в группе с экспериментальной терапией препаратами кверцетина

Применение препаратов кверцетина приводило также к снижению конечно-систолического давления ( $83,9 \pm 1,54$  мм рт.ст. по сравнению с  $114,3 \pm 2,31$  мм рт.ст. при  $\beta$ -адренергической гиперстимуляции во II группе). При этом происходит, вероятно, уменьшение рабочей нагрузки сердца, что подтверждается снижением индекса постнагрузки сердца (артериальной жесткости) до уровня, близкого к контрольному.

После 26 сут. адренергической гиперстимуляции (II группа) наряду со снижением насосной функции сердца отмечено увеличение показателей сократительной активности и сократимости миокарда:  $dP/dt_{max}$  была повы-

шена в среднем на 50% ( $p < 0,01$ ),  $ЖМ_{кc}$  — в 2,5 раза ( $p < 0,01$ ),  $ЖМ_{макс}$  — на 43% ( $p < 0,05$ ) (таблица). Это, по-видимому, может объясняться рефлекторной компенсаторной активацией симпатических влияний, однако в литературе имеется массив данных, свидетельствующих о снижении количества  $\beta$ -адренергических рецепторов и менее выраженной активации ц-АМФ-путей при ремоделировании сердца, индуцированном агонистами  $\beta$ -адренорецепторов [11]. Возможно, такое несоответствие связано с тем, что в наших экспериментах оценка функции сердца проводилась через 26 сут. после отмены агониста, а в исследованиях других авторов —

Таблица

Показатели кардиогемодинамики у животных контрольной группы, после адренергической гиперстимуляции и после экспериментальной терапии препаратами кверцетина

Показатель кардиогемодинамики	Контроль (n=10)	Опыт (n=7)	Опыт + кверцетин (n=9)
Частота сердечных сокращений, уд./мин.	365±8,5	341±10,9	269±10,5** ##
Конечно-систолический объем, мкл	294,1±8,5	307,6±7,18	358,6±14,60** ##
Конечно-диастолический объем, мкл	371±7,3	347,8±8,56*	414,3±11,28** ##
Конечно-систолическое давление, мм рт.ст.	91,5±2,406	114,3±2,31**	83,9±1,54* ##
Конечно-диастолическое давление, мм рт.ст.	2,84±0,545	5,88±0,532**	1,79±0,394##
Ударный объем, мкл	105,59±5,150	64,94±4,333**	105,07±3,508##
Фракция выброса, %	27,72±1,259	17,85±0,950**	25,24±0,996 ##
Минутный объем крови, мкл/мин.	39218±2377,8	22206±1655,4**	28342±1455,0** ##
$dP/dt_{max}$ , мм рт.ст./с	8335±459,0	12494±821,3**	5736±371,7** ##
$dP/dt_{min}$ , мм рт.ст./с	-5911±237,2	-8073±350,6**	-5088±347,7* ##
Tau-W, мс	7,90±0,187	8,92±0,518*	9,09±0,250**
Tau-G, мс	12,01±0,531	11,76±0,581	13,90±0,687* #
Артериальная жесткость, мм рт.ст./мкл	0,96±0,049	2,14±0,187**	0,835±0,029* ##
Конечно-систолическая жесткость миокарда, мм рт.ст./мкл	1,40±0,264	3,55±0,594**	0,92±0,169 ##
Максимальная жесткость миокарда, мм рт.ст./мкл	2,21±0,303	3,15±0,323*	1,05±0,130** ##

Примечание. \* —  $P < 0,05$  по сравнению с контрольной группой; \*\* —  $P < 0,01$  по сравнению с контрольной группой; # —  $P < 0,05$  по сравнению с группой адренергической гиперстимуляции; ## —  $P < 0,01$  по сравнению с группой адренергической гиперстимуляции

непосредственно после окончания курса введения. Интересно, что подобное увеличение индексов сократимости миокарда было получено при тампонаде сердца на фоне ограниченного функционирования механизма Франка—Старлинга [2]; в этой работе также подчеркивается, что такое увеличение не обеспечивает полной компенсации нарушений насосной функции сердца.

В наших экспериментах мы наблюдали снижение показателей сократимости до уровня контрольных значений у животных с экспериментальной терапией (таблица). Возможно, такое действие препаратов кварцетина направлено на снижение перегрузки кардиомиоцитов ионами кальция, а также на сохранение более экономного, энергетически более выгодного режима работы сердца. Известно, что клинически значимыми являются препараты, снижающие сократимость миокарда (антагонисты  $\beta$ -адренорецепторов, ангиотензина) [5]. Таким образом, повышение сократимости в сердцах с недостаточностью, скорее всего, не является наилучшей стратегией для улучшения насосной функции сердца. Показано, что повышение входа ионов кальция у мышей с гиперэкспрессией кальциевых каналов L-типа после инфаркта миокарда предотвращает угнетение сократимости кардиомиоцитов, но увеличивает риск ишемического повреждения, ускоряет наступление внезапной смерти и усугубляет ослабление насосной функции сердца [19].

После адренергической гиперстимуляции (2-я группа) наблюдалась и диастолическая дисфункция сердца, о чем свидетельствует повышение константы активного расслабления  $\tau$  на 13% ( $p < 0,05$ ), КДД ЛЖ в 2 раза ( $p < 0,05$ ). Эти изменения позволяют говорить об увеличении длительности энергозатратного раннего периода расслабления миокарда, а также о снижении пассивной растяжимости миокарда в конце диастолы. При этом скорость снижения давления в ЛЖ ( $dp/dt_{\min}$ ) увеличивалась. Под влиянием препаратов кварцетина КДД было снижено на 70% ( $p < 0,01$ ), а значение  $dp/dt_{\min}$  было сравнимо с уровнем контрольной величины. При этом показатели активного расслабления  $\tau$ -W,  $\tau$ -G изменялись незначительно.

Таким образом, препараты кварцетина, в частности, корвитин и квертин, оказывают благоприятное воздействие на кардиогемодинамику, снимают перегрузку сердца, способствуют нормализации систолической и диастолической функции при remodelировании сердца, вызванном длительными  $\beta$ -адренергическими воздействиями.

Известно, что корвитин в низких концентрациях (2,5 мкМ) способствует выживанию кардиомиоцитов в эксперименте при аноксии-реоксигенации [1], а также — в клинике при инфаркте миокарда, что проявляется в ограничении зоны некроза миокарда [3].

В наших исследованиях впервые показано, что препараты кварцетина при продолжительном применении в дозах, апробированных в клинических условиях [3], ограничивают процесс склерозирования. Замещение погибших кардиомиоцитов соединительной тканью первоначально имеет компенсаторный характер, направлено на сохранение целостности и поддержание функции сердца на необходимом уровне. Однако чрезмерное накопление соединительнотканых волокон способно привести к дисфункции миокарда. Подтверждающие это положение данные мы получили в экспериментах с remodelированием сердца, вызванным  $\beta$ -адренергической гиперстимуляцией. Действительно, нарушение функции миокарда, и в первую очередь его пассивной растяжимости, было связано с увеличением зоны фиброза в 5,5 раза ( $p < 0,01$ ) (рис. 2). Микроскопия срезов сердца, окрашенных для выявления фибротических изменений, показала, что после адренергической гиперстимуляции преимущественно в эндокарде сердца крысы наблюдается значительное разрастание соединительнотканых волокон, которые частично замещают кардиомиоциты, тогда как в контрольных опытах таких фибротических изменений миокарда не наблюдалось (рис. 3).

Проведенная терапия препаратами, содержащими кварцетин, значительно предупредила и/или ограничила развитие как диффузных интерстициальных, так и очаговых в зоне эндокарда фибротических процессов, причем в процентном соотношении это выражалось следующим образом: после адренергической гиперстимуляции (2-я группа) площадь фиброза составила  $14,6 \pm 1,52\%$  ( $p < 0,01$ ), в группе с экспериментальной терапией —  $5,8 \pm 0,98\%$  ( $p < 0,01$ ) по отно-

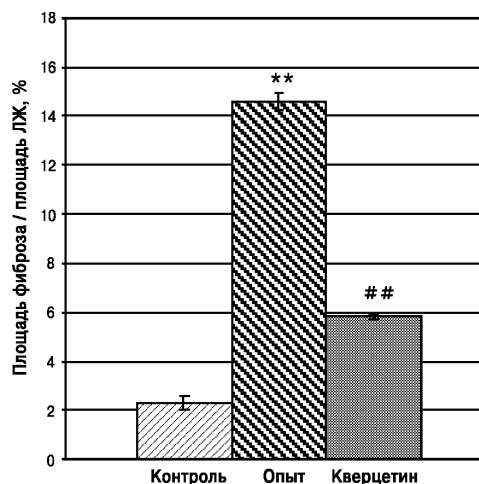


Рис. 2. Площадь фиброза сердца у животных контрольной группы, после адренергической гиперстимуляции и после экспериментальной терапии препаратами кварцетина:

\*\* —  $P < 0,01$  по сравнению с контрольной группой; ## —  $P < 0,01$  по сравнению с группой адренергической гиперстимуляции

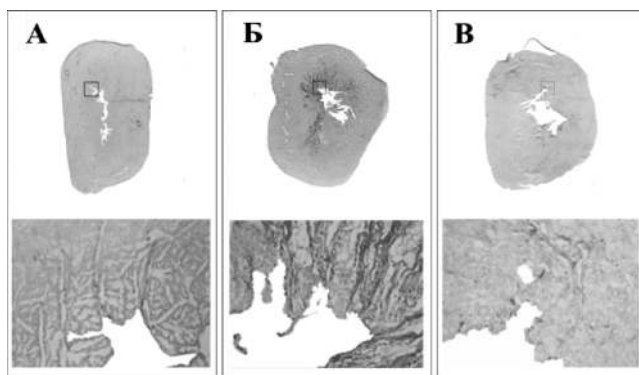


Рис. 3. Срезы миокарда. Элективная окраска соединительной ткани по Ван-Гизону: А — контроль; Б — после адренергической гиперстимуляции; В — после экспериментальной терапии препаратами кверцетина

шению к площади ЛЖ (рис. 2). Таким образом, длительное применение препаратов кверцетина способствовало ограничению площади фибротически измененного миокарда в 3 раза ( $p < 0,01$ ), улучшению способности сердца к растяжению, и, соответственно, увеличению насосной функции сердца.

Выявленные эффекты препаратов кверцетина могут быть также обусловлены его тормозящим влиянием на активность белков-ферментов, являющихся активными участниками процесса ремоделирования сердца. Среди них особое значение имеет протеасома, которая является основным компонентом системы разрушения белков в клетке. Показано, что применение ингибиторов протеасомы приводит к регрессии гипертрофии, вызванной изопротеренолом [15], а также стабилизирует функцию сердца, уменьшает апоптоз, угнетает накопление коллагена после формирования перегрузки давлением [7]. Одним из важных механизмов участия протеасомы в процессах ремоделирования сердца является активация ядерного фактора транскрипции NF- $\kappa$ B, ключевого для гипертрофического и провоспалительного ответа. Поскольку корвитин, как было показано ранее [6], имеет свойство ингибировать активность протеасомы, то, возможно, это будет сопровождаться уменьшением воспаления, развитием умеренной гипертрофии и нормализацией функции сердца.

Снижение активности липоксигеназы также может обуславливать протекторные эффекты корвитина и квертина. Установлено [8], что блокада липоксигеназного пути превращения арахидоновой кислоты, а именно гена фермента ALOX-5, способствует уменьшению воспалительного процесса и зоны некроза миокарда после ишемии-реперфузии. На сердечных фибробластах показано, что гиперэкспрессия ALOX-12 сопровождалась увеличением содержания

белков, в частности, фибронектина и коллагена, а также снижением скорости деления клеток [17]. Таким образом, ограничение активности данного фермента может способствовать уменьшению зоны фиброза и восстановлению функции сердца при его ремоделировании.

Важным представляется также аспект действия препаратов кверцетина в качестве антиоксидантной защиты. Как известно, активные формы кислорода в больших концентрациях оказывают губительное влияние на клетку, активируют провоспалительные цитокины, ускоряют развитие интерстициального фиброза, в частности при длительной  $\beta$ -адренергической стимуляции [18]. Показано, что профилактическое применение кверцетина (10 мг/кг) уменьшало элевацию сегмента ST и снижало уровень продуктов перекисного окисления липидов в плазме и сердце крыс после кардиотоксического действия больших доз изопротеренола (100 мг/кг) [13].

Полученные нами результаты позволяют сделать вывод о том, что длительное применение препаратов на основе кверцетина (корвитин и квертин) после  $\beta$ -адренергической гиперстимуляции способствует ограничению площади фибротически измененного миокарда, что является одним из механизмов, опосредующих улучшение насосной функции сердца при его ремоделировании.

### Список литературы

1. Досенко В.Е., Нагибин В.С., Тумановская Л.В. и др. Влияние кверцетина на активность очищенных 20S, 26S протеасом и протеасомную активность в изолированных кардиомиоцитах // Биомедицинская химия: научно-практический журнал. — 2006. — Т. 52, №2. — С. 138—145.
2. Казьмин С.Г. Кардиодинамика и сократительная активность миокарда при тампонаде сердца: Автореф. дисс. на соискание учёной степени к.м.н. — Киев, 1982.
3. Пархоменко А.Н., Мойбенко А.А., Кожухов С.Н. и др. Первый опыт применения внутривенной формы ингибитора 5-липоксигеназы у больных с острым инфарктом миокарда, клинико-гемодинамические параллели, влияние препарата на размеры некроза // Укр. кардиол. журнал. — 2000. — №1—2. — С. 5—9.
4. Эндогенные механизмы кардиопротекции как основа патогенетической терапии заболеваний сердца / Под ред. А.А. Мойбенко, А.Н. Пархоменко, В.Е. Досенко. — Киев: Наукова думка, 2008. — 520 с.
5. Cokkinos D.V., Pantos C. Myocardial remodeling, an overview // Heart Fail. Rev. — 2011. — Vol. 16. — P. 1—4.
6. Dosenko V.E., Nagibin V.S., Tumanovskaia L.V. et al. The influence of quercetin on the activity of purified 20S, 26S proteasome and proteasomal activity in isolated cardiomyocytes // Biomed. Khim. — 2006. — Vol. 52, №2. — P. 138—145.
7. Hedhli N., Lizano P., Hong C. et al. Proteasome inhibition decreases cardiac remodeling after initiation of pressure overload // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. — 2008. — Vol. 295, №4. — P. 1385—1393.

8. *Lisovyy O.O., Dosenko V.E., Nagibin V.S.* et al. Cardioprotective effect of 5-lipoxygenase gene (ALOX5) silencing in ischemia-reperfusion // *Acta Biochim. Pol.* — 2009. — Vol. 56, №4. — P. 687–694.
9. *Massion P.B., Balligand J.-L.* Relevance of nitric oxide for myocardial remodeling // *Curr. Heart Fail. Rep.* — 2007. — Vol. 4. — P. 18–25.
10. *Nian M., Lee P., Khaper N., Liu P.* Inflammatory cytokines and postmyocardial infarction remodeling // *Circ. Res.* — 2004. — Vol. 94. — P. 1543–1553.
11. *Osadchii O.E.* Cardiac hypertrophy induced by sustained  $\beta$ -adrenoreceptor activation: pathophysiological aspects // *Heart Fail. Rev.* — 2007. — Vol. 12, №1. — P. 66–86.
12. *Pacher P., Nagayama T., Mukhopadhyay P.* et al. Measurement of cardiac function using pressure-volume conductance catheter technique in mice and rats // *Nat. Protoc.* — 2008. — Vol. 3, №9. — P. 1422–1434.
13. *Prince P.S.M., Sathya B.* Pretreatment with quercetin ameliorates lipids, lipoproteins and marker enzymes of lipid metabolism in isoproterenol treated cardiotoxic male Wistar rats // *Eur. J. Pharmacol.* — 2010. — Vol. 635, №1–3. — P. 142–148.
14. *Sharma A., Mediratta P. K., Sharma K. K., Fahim M.* Lipotab, a polyherbal formulation, attenuates isoprenaline-induced left ventricular remodeling and heart failure in rats // *Hum. Exp. Toxicol.* — 2010. — [In press].
15. *Stansfield W.L., Tang R.H., Moss N.C.* et al. Proteasome inhibition promotes regression of left ventricular hypertrophy // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* — 2008. — Vol. 294. — P. 645–650.
16. *Suga H.* How we view systolic function of the heart: Emax and PVA // *Systolic and diastolic function of the heart* / Ed. Ingels N.B. et al. — Amsterdam: IOS Press and Ohms-ha, 1995. — P. 215–225.
17. *Wen Y., Gu J., Peng X.* et al. Overexpression of 12-lipoxygenase and cardiac fibroblast hypertrophy // *Trends Cardiovasc. Med.* — 2003. — Vol. 13, №4. — P. 129–136.
18. *Zhang G.X., Kimura S., Nishiyama A.* et al. Cardiac oxidative stress in acute and chronic isoproterenol-infused rats // *Cardiovasc. Res.* — 2005. — Vol. 65, №1. — P. 230–238.
19. *Zhang H., Chen X., Gao E.* et al. Increasing cardiac contractility after myocardial infarction exacerbates cardiac injury and pump dysfunction // *Circ. Res.* — 2010. — Vol. 107, №6. — P. 800–809.

Поступила 07.11. 11

#### Сведения об авторах:

*Павлюченко Виктория Борисовна*, канд. биол. наук, вед. науч. сотр. отд. общей и молекулярной патофизиологии ИФ им. А.А. Богомольца, НАН Украины

*Тумановская Леся Владимировна*, научн. сотр. отд. общей и молекулярной патофизиологии ИФ им. А.А. Богомольца, НАН Украины

*Досенко Виктор Евгеньевич*, д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд. общей и молекулярной патофизиологии ИФ им. А.А. Богомольца, НАН Украины

*Мойбенко Алексей Алексеевич*, д-р мед. наук, акад. НАН Украины, зав. отд. общей и молекулярной патофизиологии ИФ им. А.А. Богомольца, НАН Украины