

СТРУКТУРНЫЕ ОСНОВЫ ПОСТРЕАНИМАЦИОННОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

В. Т. Долгих, А. М. Кочетов, С. В. Долгих

Кафедра патофизиологии Омской государственной медицинской академии

Structural bases of postresuscitative heart failure

V. T. Dolgikh, A. M. Kochetov, S. V. Dolgikh

Department of Pathophysiology, Omsk State Medical Academy

В эксперименте на 106 белых беспородных крысах-самцах, перенесших 4-минутную клиническую смерть от острой кровопотери, установлено, что в первые трое суток после оживления отмечается сочетание сосудистых нарушений и дистрофических изменений кардиомиоцитов, причем ведущую роль играют расстройства микрогемодикуляции: сладж, стаз, тромбоз, повышение сосудистой проницаемости, периваскулярный отек и кровоизлияния. Деструкция кардиомиоцитов: контрактуры различной степени, глыбчатый распад миофибрилл, миоцитоллизис, являются структурной основой постреанимационной сердечной недостаточности. После трех суток в сердце отмечается сочетание процессов восстановления и повреждения. В зависимости от соотношения этих процессов выделено три варианта морфологических изменений сердца. Рис. 1. Библ. 12.

An experiment on 106 non-inbred male albino rats undergone 4-minute clinical death from acute blood loss has revealed that the first three days after resuscitation are marked by a concomitance of vascular disorders and cardiomyocytic dystrophic changes, the leading role being played by sludge, stasis, thrombosis, increased vascular permeability, perivascular edema, and hemorrhages. Cardiomyocytic destruction (various contractures, block-like myofibrillolysis, myocytolysis) is a structural basis of postresuscitative heart failure. Three days later the heart displayed concomitant processes of recovery and damage. Three types of cardiac morphological changes have been identified in relation to the ratio of these processes.

Изучение природы постреанимационных гемодинамических нарушений — фундаментальная проблема реаниматологии и патофизиологии терминальных состояний [1]. Недостаточность кровообращения, возникающая в раннем периоде после оживления, во многом определяет неблагоприятный исход реанимации [2]. В развитии постреанимационной недостаточности кровообращения наряду с дефицитом объема циркулирующей крови, метаболическим ацидозом, вторичной гипоксией, эндотоксемией, нарушениями гемостаза и реологических свойств крови важную роль играют повреждения самого сердца. Функционально-метаболические нарушения, возникающие в сердечной мышце во время умирания и после оживления организма, изучены достаточно полно как в условиях целостного организма, так и изолированного сердца, и изолированной папиллярной мышцы [3, 4]. Целью настоящего исследования явилось изучение структурных основ постреанимационной недостаточности сердца.

Материал и методы исследования

Эксперименты проведены на 106 белых беспородных крысах-самцах массой 240 ± 12 г, наркотизированных нембуталом (25

мг/кг внутривенно). 4-минутную клиническую смерть вызывали острой кровопотерей из сонной артерии. Для предупреждения свертывания крови за 15 мин до кровопускания внутривенно вводили гепарин из расчета 500 МЕ/кг массы и интубировали их. Контролем служили 10 интактных наркотизированных и интубированных животных. Оживление осуществляли центрифугальным нагнетанием аутокрови, закрытым массажем сердца и искусственной вентиляцией легких в режиме умеренной гипервентиляции. Миокард для морфологических исследований забирал в различные сроки постреанимационного периода. Для световой микроскопии кусочки миокарда фиксировали в 10% нейтральном формалине и жидкости Карнуа и заливали их в парафин. На микротоме получали поперечные срезы обоих желудочков и продольные — через миокард левого желудочка. Окрашенные гематоксилин-эозином препараты изучали в обычном и поляризованном свете для выявления контрактур [5]. На поперечных срезах миокарда, окрашенных гематоксилином — основным фуксином — пикриновой кислотой [6], оценивали повреждения миокарда по количеству фуксинофильных волокон в 10 произвольно взятых полях зрения. Микроскопирование и фотографирование препаратов осуществляли с помощью микроскопа МБИ-15 при увеличении в 400–500 раз. Для электронной микроскопии из верхушки сердца, оставленного на льду, вырезали кусочки миокарда размером $0,5-1,0$ мм³, фиксировали их в 2,5% растворе глутарового диальдегида на фосфатном буфере при 4 °С с последующей дофиксацией в течение часа при комнатной температуре в 1% растворе четырехоксида осмия. После фиксации кусочки обезвоживали в этаноле возрастающей концентрации, ацетоне и заключали в эпон-812 и аралдит [7]. Ультратонкие срезы контрастировали 2% раствором уранил-ацетата в 70° этаноле 10 мин и цитрате свинца — 15 мин, просматривали и фотографировали в электронном микроскопе. Электроннограммы оценива-

лись путем анализа общей структуры кардиомиоцитов, сосудистого русла, внутриклеточных органелл: ядра, митохондрий, лизосом и саркоплазматического ретикулума [8].

Результаты исследований и обсуждение

Острая смертельная кровопотеря и последующая реанимация организма вызывают значительные повреждения как кардиомиоцитов, так и внеклеточного матрикса. В частности, во время клинической смерти гистологически выявляется неравномерное кровенаполнение и дистония сосудов сердца, сочетающаяся с набуханием эндотелия, базальной мембраны и периваскулярным отеком. В кардиомиоцитах отмечаются мелкоочаговые дистрофические изменения в виде единичных фокусов глыбчатого распада, субсегментарных (рис. 1а) и сегментарных контрактур I степени (рис. 1б), особенно под эпикардом и эндокардом.

Сарколемма сохраняет двухконтурное строение на всем протяжении кардиомиоцита. В саркоплазме выявляется умеренное количество рибосом и гранул гликогена. Гранулы гликогена располагаются под сарколеммой, вокруг митохондрий и между миофиламентами. Митохондрии выглядят умеренно набухшими с частично гомогенизированными кристами. Матрикс митохондрий обычной электронной плотности. Однако встречаются единичные митохондрии с расплывчатой наружной мембраной и частичной гомогенизацией крист, содержащие аморфные, округлой формы электронноплотные включения — фосфаты кальция. Миофибриллы имеют различную длину, в участках релаксации миофибрилл I-диски разрыхлены и принимают извитую форму.

Через 5–15 мин после оживления явления сосудистой дистонии увеличиваются. Отчетливо выявляется паретическое расширение сосудов всех калибров при выраженном их полнокровии. Нарастает периваскулярный и межклеточный отек. Более отчетливым становится набухание эндотелия и сосудистой стенки. В отдельных капиллярах наблюдаются сладжи. Повреждения кардиомиоцитов по характеру и локализации остаются примерно такими же, как и во время клинической смерти; увеличивается лишь число поврежденных кардиомиоцитов. На электроннограммах сарколемма выглядит умеренно волнистой с ее локальным разрыхлением и гомогенизацией. В саркоплазме отмечается резкое снижение количества гранул гликогена, и они локализируются преимущественно вокруг митохондрий. Количество компактных митохондрий с четкими мембранами и кристами существенно уменьшается. Преобладают митохондрии с частично размытыми внешней и внутренней мембранами. Релаксация отдельных саркомеров сопровождается разрыхлением и размытостью I-дисков. А-диски

местами содержат истонченные фибриллы. Ядра сохраняют четкую нуклеолемму.

Повреждение кардиомиоцитов объясняется и активацией апоптоза (высвобождение митохондриями цитохрома С, который способствует превращению прокаспазы-9 в каспазу-9, расщепление катазами белков клеточных мембран, деградация ДНК в раннем периоде оживления, контролируемая протеином р53) [9].

Спустя 30 мин после оживления выявляется отчетливое нарастание повреждений сердца. В сосудах, кроме дистонии, отмечается нарушение кровообращения в форме сладжей, стазов и тромбов и усиление деструктивных изменений их стенок: набухание и десквамация эндотелия, отечность и разволокненность базальной мембраны, очаги плазматического пропитывания. В некоторых сосудах с микротромбами выявляются некрозы их стенок.

Параллельно с сосудистыми нарушениями увеличивается и число дистрофически измененных кардиомиоцитов, среди которых преобладают контрактурные изменения: субсегментарные контрактуры и контрактуры I и II степени. В поляризованном свете клетки с субсегментарными контрактурами частично или полностью теряют поперечную исчерченность, а участки миофибрилл, находящиеся в контрактурном состоянии, образуют яркие светящиеся поперечные полосы или множественные анизотропные глыбки. Непрерывность миофибрилл сохраняется. Электронномикроскопически в поврежденных клетках по ходу отдельных пучков миофибрилл располагаются группы саркомеров, находящихся в состоянии гиперконтрактуры.

К полутора часам в патоморфологической картине сердца продолжают преобладать сосудистые нарушения, которые у одних животных нарастают по тяжести, а у других остаются такими же, как и в предыдущие сроки. У животных с более тяжелыми нарушениями микроциркуляции отмечаются и более тяжелые повреждения кардиомиоцитов в виде контрактур II степени, а в отдельных клетках — III степени (рис. 1в). Очаговые контрактурные изменения начинают выявляться уже и в толще миокарда. Увеличивается число кардиомиоцитов, находящихся в состоянии глыбчатого распада.

Таким образом, структурные изменения в сердце, развивающиеся в течение первых полутора часов после реанимации, характеризуются, прежде всего, нарушением микроциркуляции, которое можно рассматривать как первичную реакцию. Вслед за микроциркуляторными нарушениями развиваются умеренно выраженные дистрофические и деструктивные изменения кардиомиоцитов.

В последующие 3–6 часов расстройства микроциркуляции в миокарде нарастают — выявляются сладжи и стазы в капиллярах и венолах. Это сопровождается дистрофическими изменениями

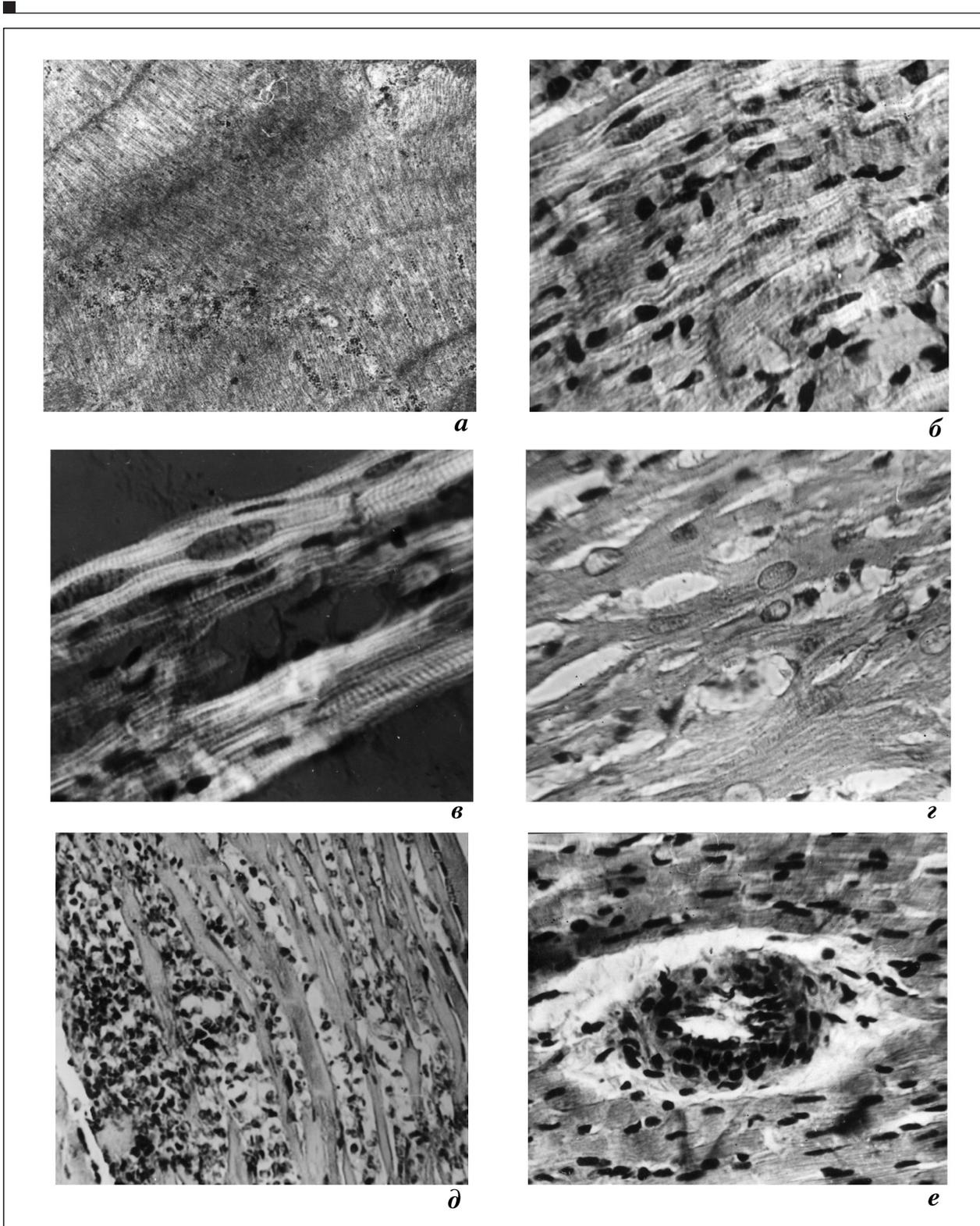


Рис. 1. Морфологические изменения в сердце в постреанимационном периоде.

а – субсегментарные контрактуры. Ув. 10 300.

б – сегментарные контрактуры I степени, окр. гематоксилином и эозином, съемка в поляризованном свете. Ув. 280.

в – контрактуры II степени, окр. гематоксилином и эозином, очаги глыбчатого распада и миоцитоллизис, съемка в поляризованном свете. Ув. 308.

г – внутриклеточный отек, миоцитоллизис, окр. гематоксилином и эозином. Ув. 336.

д – лимфогистиоцитарная инфильтрация, окр. гематоксилином и эозином. Ув. 123.

е – лимфоидная инфильтрация сосудистой стенки, периваскулярный склероз, окр. гематоксилином и эозином. Ув. 308.

эндотелия, внутренней мембраны, мышечного слоя и адвентиции, что повышает порозность сосудов и обуславливает периваскулярные кровоизлияния. Наряду с утяжелением расстройств микроциркуляции прогрессируют дистрофические изменения кардиомиоцитов (рис. 1з). Значительно нарастает количество контрактурно измененных сердечных клеток, очагово располагающихся по всей толще миокарда. Выявляются группы кардиомиоцитов в состоянии глыбчатого распада и миоцитолитоза.

Сарколемма на значительном протяжении становится расплывчатой, а местами полностью деструктурированной, формируются сарколеммальные аркады. В перичеллюлярном пространстве встречаются измененные органеллы. Митохондрии выглядят набухшими, среди них доминируют измененные, а сохранных митохондрий остается совсем немного. Более сохранные митохондрии на значительном протяжении теряют наружную мембрану, появляются деструктурированные митохондрии (аутофагосомы). Небольшую группу составляют мелкие митохондрии с относительно сохранными кристами. Вокруг митохондрий и между миофиламентами выявляется обилие гранул гликогена и капли липидов. Миофибриллы выглядят частично пересокращенными, встречаются мелкие фокусы лизиса миофиламентов и деструкции I-дисков.

Спустя 6 час после оживления участки деструкции или расплывчатости мембран становятся более обширными. В саркоплазме еще в больших количествах накапливаются гранулы гликогена, преимущественно вокруг митохондрий; здесь же встречаются капли липидов. Нарастает число крупных набухших митохондрий с полностью гомогенизированными кристами, а сохранные обнаруживаются крайне редко. Матрикс митохондрий обычной плотности и содержит большое количество гранулярных электронноплотных включений. Встречаются группы пересокращенных саркомеров, очаги лизиса миофиламентов и чередование лизиса с пересокращением.

К концу первых суток соотношение между сосудистыми нарушениями и изменениями кардиомиоцитов становятся примерно равным. Морфологически выявляется наибольшее число признаков, свидетельствующих о тяжелых повреждениях сердца: определяется большое число сосудов с тромбами, некрозами сосудистых стенок и массивными периваскулярными и очаговыми кровоизлияниями. Поврежденные кардиомиоциты сливаются в крупные очаги, состоящие из контрактур III степени, глыбчатого распада и миоцитолитоза.

Вместе с тем, в эти же самые сроки встречаются животные и с легкими структурными повреждениями сердца. На основании этого, с учетом тяжести сосудистых нарушений, дистрофических и деструк-

тивных изменений кардиомиоцитов, можно выделить три группы повреждений: легкие (число кардиомиоцитов с контрактурным типом повреждения не превышает 20%), средней тяжести (число кардиомиоцитов с контрактурными повреждениями составляет от 20% до 30%) и тяжелые (свыше 30%). Животные с тяжелыми повреждениями сердца погибали, как правило, от сердечной недостаточности.

Принимая во внимание факт, что сосудистые нарушения и повреждения кардиомиоцитов тесно взаимосвязаны, нами для количественной оценки тяжести повреждений в каждой группе был использован способ подсчета «фуксиноррагических» кардиомиоцитов [10], окрашенных по Lie [6]. Оказалось, что в сердцах контрольных животных количество «фуксиноррагических» кардиомиоцитов не превышает 2%, а после клинической смерти их число постепенно возрастает, достигая к 6 ч 30%, а затем уменьшается и через 3 недели не отличается от контроля.

Электронномикроскопически к исходу первых суток сарколемма в основном сохраняет свою двухконтурность, но нередко встречаются «размытые» участки наружного слоя. Межклеточные щели вставочных дисков выглядят свободными или заполненными хлопьевидным материалом умеренной электронной плотности. Поперечные сегменты вставочных дисков становятся повышено извитыми, выявляется незначительный диастаз. В саркоплазме почти полностью отсутствуют гранулы гликогена, а в очагах лизиса миофиламентов скапливаются рибосомы.

Митохондрии выглядят либо набухшими с гомогенизированными кристами и расплывчатой наружной мембраной, либо мелкими с хорошо выраженными кристами. В области вставочных дисков на месте бывших митохондрий появляются резидуальные тельца и миелиноподобные фигуры. Увеличивается доля сохранных митохондрий, окруженных мелкими липидными включениями. Канальцы Т-системы саркоплазматического ретикулума выглядят дилатированными и содержат хлопьевидный материал. Встречаются участки пересокращения саркомеров и крупные очаги лизиса миофиламентов. В зоне деструкции митохондрий появляются аутофагосомы.

Через 3 суток в миокарде встречаются в равной степени повреждения как легкой, так и средней тяжести, отмечается уменьшение сосудистых нарушений — они проявляются в основном дистонией и неравномерным кровенаполнением. На этом фоне отчетливо выявляется клеточная реакция стромы в виде лимфоидной инфильтрации (рис. 1д) между «фуксиноррагическими» кардиомиоцитами, очаговой лимфогистиоцитарной инфильтрацией вокруг сосудов и на месте гибели кардиомиоцитов.

Лимфоциты, инфильтрирующие миокард, могут и в эти сроки активировать апоптоз различ-

ных клеток сердца несколькими путями. Во-первых, лимфоцит секретирует на поверхность клетки перфорин, который открывает трансмембранные каналы, через которые проникает белок гранзим-В, активирующий внутриклеточные прокаспазы и таким образом запускающий каспазный каскад. Во-вторых, на поверхности многих клеток сердца имеются рецепторы *Fas*, а лимфоциты имеют лиганд *Fas-FasL*. При агрегации *Fas* и *FasL* активируется цитоплазматический протеин *FADD*, который способствует переходу прокаспазы-8 в каспазу-8, а последняя запускает весь каскад протеаз [11, 12].

Через неделю после оживления отмечается дальнейшее развитие репаративных процессов на фоне сохраняющихся участков повреждения. По соотношению процессов репарации и повреждения можно выделить три варианта патоморфологических изменений сердца.

Для первого варианта характерны следующие особенности. Во-первых, отмечается уменьшение тяжести сосудистых нарушений, сохраняется дистония сосудов, наблюдается полнокровие отдельных вен при пустых артериолах и капиллярах. Снижается проницаемость сосудов, более четкой становится структура сосудистой стенки, уменьшается отек, появляются признаки регенерации эндотелия. Строма выглядит более компактной, имеются лишь отдельные очаги, где сохраняется разрыхленность. Во-вторых, объем деструктивных изменений значительно уменьшается. Количество контрактурно измененных кардиомиоцитов не превышает 20%. В-третьих, на фоне нормализации микроциркуляции и уменьшения деструктивных изменений кардиомиоцитов выявляются лимфогистиоцитарная инфильтрация и новообразованные волокнистые структуры, что является наиболее характерной и отличительной чертой патоморфологии сердца этой группы животных. Лимфогистиоцитарные инфильтраты обнаруживаются в виде очагов в строме в зоне поврежденных кардиомиоцитов и вокруг сосудов. Формирующийся склероз имеет очаговый характер.

Для второго варианта наиболее характерными структурными особенностями являются лимфоидная инфильтрация стенок отдельных сосудов и околососудистых пространств (как начальные проявления васкулита) и значительный объем деструктивных изменений кардиомиоцитов типа контрактур (от 25% до 30%) и глыбчатого распада, которые выявляются чаще всего в субэндокардиальных зонах. Поврежденные кардиомиоциты окружают скопления лимфоцитов. Эти отличительные для второго варианта морфологические признаки выявляются на фоне маловыраженных сосудистых нарушений и формирующегося очагового периваскулярного склероза. Артериолы и капилляры выглядят пустыми, а отек в строме и вокруг сосудов носит умеренный характер.

Для третьего варианта повреждения сердца характерны выраженные сосудистые нарушения в виде полнокровия и стазов в сосудах всех типов, значительный межочечный и периваскулярный отек и деструктивные изменения кардиомиоцитов типа контрактур и глыбчатого распада, площадь которых превышает 30%. Эти изменения очень схожи с теми, которые обнаруживаются у животных в течение первых трех суток после оживления, но отличаются от них тем, что сосудистые нарушения и деструкция кардиомиоцитов формируются на фоне очаговой межочечной лимфогистиоцитарной инфильтрации и развивающегося периваскулярного склероза (рис. 1e).

По-прежнему выявляются измененные митохондрии. Встречаются большие, до двух саркомеров длиной, митохондрии с гомогенизированными кристами. Сарколемма приобретает четкие границы и двухконтурность. В саркоплазме появляется умеренное количество гранул гликогена. Канальцы Т-системы выглядят значительно расширенными. Миофибриллы, в основном, сохраняют обычную структуру, в отдельных участках лизиса отмечается накопление гликогена и усиление синтеза миофиламентов. Этому способствует скопление рибосом и полирибосом в зоне лизиса миофибрилл.

Сравнивая признаки трех вариантов морфологических изменений сердца, выявленных в конце первой недели после оживления, следует отметить, что общим для них является развитие склероза на месте погибших кардиомиоцитов и вокруг сосудов, как проявление репаративной регенерации. В первом варианте этот признак сочетается с уменьшением деструктивных изменений кардиомиоцитов и развитием репарации в оставшихся клетках, что можно расценивать как благоприятный вариант течения восстановительных процессов в сердце к 7-м суткам.

Второй вариант характеризуется течением двух противоположных процессов: регенерации и повреждения, выраженных примерно в равной степени. Очаги поврежденных кардиомиоцитов отличаются небольшими размерами и реактивной лимфоидной инфильтрацией, которая в последующем сменяется пролиферацией гистиоцитов, а затем склерозом. Таким образом, второй вариант структурных изменений сердца отражает такой тип течения восстановительного периода, для которого характерен медленно протекающий процесс повреждения кардиомиоцитов и замещения их соединительной тканью, что со временем может привести к развитию массивного склероза и послужить основой сердечной недостаточности.

Третий вариант морфологии сердца отражает такое течение восстановительного периода, при котором сохраняются расстройства микроциркуляции, кардиомиоциты повреждаются большими группами, объем репаративных изме-

нений уступает повреждениям и развивается сердечная недостаточность.

Через две недели сарколема постепенно утрачивает складчатость. Базальная мембрана местами становится вакуолизированной; на этом же уровне разрывается и деструктурируется плазматическая мембрана. Митохондрии отличаются разнообразием формы и величины: встречаются как мелкие, так и гигантские с частично или полностью гомогенизированными кристами. В очагах лизиса миофиламентов накапливаются рибосомы, увеличивается количество лизосом, особенно в зоне деструкции митохондрий.

Спустя 3 недели в сердечной мышце выявляется слабо выраженный очаговый и периваскулярный склероз, неравномерное кровенаполнение сосудов, незначительный очаговый отек стромы. На этом фоне отчетливо выявляются очаги «фуксиноррагических» кардиомиоцитов, часть из которых отличается особенно интенсивной окраской. Рядом с ними имеются кардиомиоциты с явлениями глыбчатого распада, окруженные лимфоцитами. Эти структурные изменения укладываются в морфологическую картину выделенного нами второго типа изменений сердца в постреанимационном периоде.

К концу месяца у всех животных морфологические изменения в сердце выглядят однотипно и занимают как бы промежуточное положение между первым и вторым вариантом постреанимационных изменений сердца. В значительной степени нормализуется ультраструктура сердечной мышцы. В саркоплазме увеличивается содержание гликогена. Митохондрии располагаются в виде многорядных скоплений (до 2–4 рядов) между миофибриллами; большинство из них сохранены, лишь в некоторых выявляется гомогенизация крист и встречаются остаточные тельца. Происходит постепенное восстановление канальцев Т-системы. Миофибриллы лишь в отдельных участках выглядят слегка релаксированными.

Заключение

Таким образом, клиническая смерть, вызванная острой кровопотерей, и последующее жив-

ление вызывают структурные повреждения сердца как в ближайшем, так и в отдаленном восстановительном периоде. В первые трое суток отмечается сочетание сосудистых нарушений, дистрофических и деструктивных изменений кардиомиоцитов, причем ведущую роль играют расстройства микроциркуляции: сладж, стаз, тромбоз, повышение сосудистой проницаемости, периваскулярный отек и кровоизлияния. Деструкция кардиомиоцитов: контрактуры различной степени, глыбчатый распад, миоцитоллизис, являются основой постреанимационной сердечной недостаточности.

В некоторых случаях при наличии выраженных признаков репарации выявляются свежие, дополнительно возникающие повреждения кардиомиоцитов. Структурный анализ позволяет предполагать перманентный характер таких мелкоочаговых повреждений миокарда с последующим развитием склероза, что в конечном итоге должно сказаться неблагоприятно на функции сердца в отдаленные сроки после перенесенной смертельной кровопотери. Морфология таких поврежденных кардиомиоцитов стереотипна и аналогична повреждениям, которые определяются в остром периоде после реанимации.

Анализ результатов динамического исследования структуры миокарда на протяжении одного месяца после острой смертельной кровопотери позволяет утверждать, что сердце не столько повреждается во время клинической смерти, сколько в первые часы после оживления за счет воздействия на него целого ряда патогенных факторов, отсутствовавших или слабо выраженных при умирании и появляющихся или нарастающих только с началом рециркуляции и реоксигенации организма. К их числу следует отнести значительное усиление адренергических влияний на сердце, чрезмерную активацию процессов перекисного окисления липидов с развитием признаков мембранодеструкции, длительное ингибирование мембранных ионных насосов, иммунные нарушения и развитие гиперчувствительности замедленного типа на первичные и вторичные кардиальные аутоантигены [3].

Литература

1. *Неговский В. А., Мороз В. В.* Теоретические и клинические проблемы реаниматологии. Анестезиология и реаниматология. 2000; № 6: 4–6.
2. *Неговский В. А.* Очерки по реаниматологии. М.: Медицина; 1986.
3. *Долгих В. Т.* Повреждение и защита сердца при острой смертельной кровопотере. Омск; 2002.
4. *Долгих В. Т., Мордык А. В., Баранец Н. А.* Нарушение сократимости сердца после клинической смерти, вызванной острой кровопотерей. Анестезиология и реаниматология. 1996; 5: 42–45.
5. *Пирс Э.* Гистохимия теоретическая и прикладная / Под ред. В. В. Португалоу; Пер с англ. М.: Иниздат; 1962.
6. *Lie J. T., Holley K. E., Kamra W. R., Titus J. L.* New histochemical method for morphologic diagnosis of early stages of myocardial ischemia // Mayo. Clin. Proc. 1971; 46 (5): 319–327.
7. *Уикли Б.* Электронная микроскопия для начинающих / Пер. с англ. М.: Мир; 1975.
8. *Пауков В. С., Фролов В. А.* Элементы теории патологии сердца. М.: Медицина; 1982.
9. *Dixon S., Soriano B. J., Lush R. M. et al.* Apoptosis: Its role in the development malignancies and its potential as a novel therapeutic target // Ann. Pharmacother. 1997; 31 (1): 76–82.
10. *Меерсон Ф. З.* Патогенез и предупреждение стрессорных и ишемических повреждений сердца. М.: Медицина; 1984.
11. *Rupp H., Maisch B.* Control of apoptosis of cardiovascular fibroblast: A novel drug target. Herz. 1999; 24 (3): 225–231.
12. *Schaper B., Elsasser A., Kostin S.* The role of cell death in heart failure Circ. Res. 1999; 85: 867–869.

Поступила 25.10.04