

Информация об авторах:

Березина Ольга Валерьевна – к.м.н., ассистент кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФПК и ППВ ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, 630091, г. Новосибирск, ул. Красный проспект, 52, e-mail: ovber23@gmail.com, тел./факс (383) 279-94-06; Поспелова Татьяна Ивановна – д.м.н., профессор, проректор по научной работе, заведующая кафедрой терапии, гематологии и трансфузиологии ФПК и ППВ ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, 630091, г. Новосибирск, ул. Красный проспект, 52, e-mail: postatgem@mail.ru, тел./факс (383) 279-94-06.

Information About the Authors:

Berezina Olga – MD, PhD (Medicine), Assistant of the Department of Therapy, Hematology and Transfusiology, Novosibirsk State Medical University, 630091, Russia, Novosibirsk, Krasniy Prospect, 52, e-mail: ovber23@gmail.com, tel./fax (383) 279-94-06; Pospelova Tatyana – MD, PhD, DSc (Medicine), Professor, Vice-Rector for Research, Head of the Department of Therapy, Hematology and Transfusiology, Physical Training Institute Novosibirsk State Medical University, 630091, Russia, Novosibirsk, Krasniy Prospect, 52, e-mail: postatgem@mail.ru, tel./fax (383) 279-94-06.

© ЭФЕНДИЕВ А.М., МАМЕДОВА Ф.И., АЗИЗОВА Г.И., ДАДАШОВА А.Р. – 2018
УДК: 616.379-008.64:616.12-008.46-036.12 (470)

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ФАКТОРОВ АПОПТОЗА И ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Эфендиев А.М., Мамедова Ф.И., Азизова Г.И., Дадашова А.Р.
(Азербайджанский государственный медицинский университет, Баку, Азербайджан)

Резюме. Проводилось исследование крови 114 больных (мужчин и женщин) с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Больные были разделены на 3 группы: I группа – 39 больных ХСН, II группа – 41 больной ХСН и сахарный диабет 2 типа (СД-2), а в III группе – 34 больных ХСН с метаболическим синдромом. Изучена роль окислительного стресса (оксида азота (NO) и тиолового статуса), а также факторов апоптоза – гранзима В и апоптоз индуцирующего фактора (AIF) в патогенезе хронической сердечной недостаточности, в том числе при сочетании ХСН с сахарным диабетом типа 2 и при метаболическом синдроме. Представляется возможным использование исследуемых показателей для возможного прогнозирования осложнения при ХСН у больных при СД-2 и метаболическом синдроме как маркера повреждения миокарда.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность; метаболический синдром; сахарный диабет 2 тип; оксид азота; тиоловый статус; апоптоз-индуцирующий фактор; гранзим В.

PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF FACTORS OF APOPTOSIS AND OXIDATIVE STRESS IN CHRONIC HEART FAILURE

Efendiyev A.M., Mamedova F.I., Azizova G.I., Dadashova A.R.
(Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan)

Summary. A blood test was conducted in 114 patients (men and women) with a chronic form of angina (CHF). Patients were divided into 3 groups: I group – 39 patients with CHF, II group – 41 patients with CHF and DM-2, and in III group – 34 patients with CHF with metabolic syndrome. The role of oxidative stress (nitric oxide (NO) and thiol status), as well as apoptosis-granzyme B factors and apoptosis of inducing factor (AIF) in the pathogenesis of chronic heart failure, including combination of CHF with type 2 diabetes and metabolic syndrome, was studied. It is possible to use the studied indicators for the possible prediction of complications in CHF in patients with DM-2 and metabolic syndrome as a marker of myocardial damage.

Key words: chronic heart failure; metabolic syndrome; diabetes type 2; nitric oxide; thiol status; apoptosis inducing factor; granzyme B.

В настоящее время во всем мире отмечается значительный всплеск заболеваемости хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Так, в странах Западной Европы ХСН регистрируется у 1-4% взрослого населения.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН), являясь исходом многих сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), в первую очередь ишемической болезни сердца (ИБС), среди лиц старше 65 лет составляет 6-10% [4]. Помимо ИБС, важными факторами развития ХСН являются артериальная гипертензия (АГ), абдоминальное ожирение (АО) и дислипидемия (ДЛП) [7]. В течение последних двух десятилетий патогенез ХСН охарактеризован новыми данными о роли метаболического синдрома (МС) в ее развитии. Установлено, что основные компоненты МС, такие как АО, инсулинорезистентность (ИР) и ДЛП, могут служить факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, в частности ХСН. Увеличение массы тела как у мужчин, так и у женщин, связано с увеличением риска развития ХСН [9]. Повышение глюкозы в крови на 1% связано с увеличением развития ХСН в 2-4 раза. ИР, нарушая метаболические процессы в миокарде и способствуя веге-

тативной дисрегуляции, является фактором риска развития ХСН неишемического генеза [2].

Изучение патогенеза ХСН является актуальной задачей современной кардиологии. Одним из важнейших факторов, оказывающих влияние на развитие и прогрессирование заболевания, является окислительный стресс. Свободные радикалы прямо или опосредованно участвуют в механизмах апоптоза [5]. В этой связи большой практический интерес представляет исследование выраженности окислительного стресса у пациентов с ХСН в сочетании с сахарным диабетом типа 2 (СД-2), а также при метаболическом синдроме.

Цель настоящей работы: исследовать роль окислительного стресса (оксида азота (NO) и тиолового статуса) и факторов апоптоза – гранзима В и апоптоз индуцирующего фактора (AIF) в патогенезе хронической сердечной недостаточности, в том числе при сочетании ХСН с СД 2 и при метаболическом синдроме.

Материалы и методы

В исследование включены 114 больных (мужчин и

женщин) с хронической формой стенокардии (ХСН). Больные были разделены на 3 группы: I группа – 39 больных ХСН, II группа – 41 больных ХСН и СД-2, а в III группе – 34 больных ХСН с МС. Контрольную группу составили 10 здоровых доноров. Исследование проведено в соответствии с Хельсинской декларацией 1975 года, пересмотренной в 1989 году в Гонконге. Все участники исследования подписывали добровольное информированное согласие.

В период пребывания в клинике всем больным были проведены лабораторные и функциональные исследования, назначена антиангиальная и антиагрегатная терапия.

Из биохимических показателей в плазме крови определены концентрации: общего холестерина (ОХС), ХС α -липопротеинов, ХС β -липопротеинов, гликолизированного гемоглобина (HbA1c), глюкозы и триглицеридов. Как маркеры оксидативного стресса исследовали содержание оксида азота и тиолового статуса. Помимо этого, определяли концентрации апоптоз индуцирующего фактора и гранзима В.

Биохимические показатели определяли с использованием наборов реактивов фирмы «Human» (Германия), содержание апоптоз индуцирующего фактора и гранзима В – с помощью коммерческих наборов фирмы «USCN Life Science Inc» (Китай), концентрацию оксида азота – с использованием коммерческого набора «R&D System», а тиолового статуса – набором фирмы «Immunodiagnostik».

Статистический анализ проводили с помощью непараметрических критериев Уилкинсона и Манна-Уитни, различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждения

Полученные данные свидетельствуют о различиях средних значений липидного углеводного обмена при ХСН, причем наиболее заметны сдвиги в группе больных СД-2 (табл. 1).

Биохимические показатели больных ХСН

Показатели	Контрольная группа (n=10)	Группа I (n=39)	Группа II (n=41)	Группа III (n=34)
Холестерол, ммоль/л	2,85±0,21	4,51±0,23***	5,25±0,33***	5,47±0,27***
Триглицериды, ммоль/л	1,01±0,14	3,74±0,37***	4,66±0,24***	4,19±0,29***
α -ЛП, ммоль/л	1,29±0,16	0,83±0,11*	0,72±0,08**	0,50±0,03***
β -ЛП, ммоль/л	2,49±0,21	3,60±0,26**	4,06±0,35**	4,83±0,18***
Глюкоза, ммоль/л	4,2 ± 0,2	5,1±1,28*	7,3±1,1**	4,1±0,1
HbA1, %	5,5±0,08	5,3±0,01	6,7±0,07*	5,4±0,01

Примечания: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ по сравнению с контролем.

В контрольной группе уровень ХС составил 2,85±0,21 ммоль/л, а триглицеридов (ТГ) 1,01±0,14 ммоль/л. При сравнении средних величин у больных ХСН и ХСН с метаболическим синдромом и сахарным диабетом типа 2 выявлен рост обоих показателей. Так, концентрация ХС возрастала в I группе до 4,51±0,23 ммоль/л ($p < 0,001$), а во II и III группах до 5,25±0,33 ммоль/л и 5,47±0,27 ммоль/л соответственно. Вместе с тем, холестерин α -ЛП снижался на 36% у больных I группы, на 45% – II группы, а в III группе – на 61% относительно контроля. Наряду с этим, ХС β -ЛП повышался у больных в I группе на 45%, во II группе – на 64%, в III – в среднем на 94% относительно контрольной группы.

У больных СД 2-го типа инсулинорезистентность активирует липолиз в адипоцитах, в кровь поступает большое количество свободных жирных кислот. В печени часть из них утилизируется для синтеза триглицеридов и избыточной продукции ЛПОНП, которые превращаются ЛПОНП в мелкие плотные частицы ЛПНП, а те, в свою очередь, окисляются, способствуя их проникновению в субэндотелиальное пространство и тем

самым усиливают процесс развития атеросклеротических поражений [1]. Вместе с тем, происходит уменьшение концентрации ЛПВП – частиц, осуществляющих обратный транспорт холестерина. ЛПВП изменяются, качественно становясь более мелкими, быстрее выводятся из организма и, будучи способными окисляться, метаболизируются. Таким образом, у больных СД 2-го типа имеет место развитие комбинированной дислипидемии [6,14].

Концентрация ТГ в I группе увеличивалась в 3,7 раза, во II группе – в 4,6 раз и в III группе – в 4,1 раза относительно контрольной группы и соответствовала изменениям углеводного обмена, а именно глюкозы и гликолизированного гемоглобина. При ХСН СД-2 содержание глюкозы достигает 7,3±1,1 ммоль/л, в то время как в I группе 5,1±1,28 ммоль/л, а в III группе 4,1±0,1 ммоль/л. Уровень HbA1 при ХСН СД-2 составил 6,7±0,07%, а в I и III группах почти одинаков и в среднем составил 5,4±0,01%.

Гликозилирование способствует образованию реактивных форм кислорода, инициирующих окисление ЛПНП, которые становятся еще более атерогенными. Выявлено, что уровни модифицированных липопротеидов,

Таблица 2
Маркеры оксидативного стресса и апоптоза у больных с ХСН

Показатели	Контрольная группа (n=10)	Группа I (n=39)	Группа II (n=41)	Группа III (n=34)
NO, ммоль/л	10,2±0,4	13,7±0,4***	23,4±0,5***	21,4±0,5***
Тиоловый статус, мкмоль/л	563,3±18,1	502,7±13,1*	464,5±10,7*	471,4±8,7*
AIF, нг/мл	0,94±0,15	1,64±0,2*	6,35±0,55***	2,9±0,24***
Гранзим В, нг/мл	14,5±0,9	22,0±1,4***	36,4±0,8***	28,8±1,1***

Примечания: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ по сравнению с контролем.

теидов, богатых триглицеридами, коррелируют с тяжестью ХСН, а уровень триглицеридов плазмы является независимым фактором риска ХСН и развития кардиоваскулярных осложнений [19]. В ряде работ показано, что увеличение уровней триглицеридов, модифицированных ЛПНП и снижение уровней ЛПВП являются независимыми факторами риска ХСН [11,13].

Результаты средних значений апоптоз индуцирующего фактора и гранзима В, а также оксида азота, тиолового статуса у больных ХСН отображены в таблице 2.

Особое место при апоптозе принадлежит оксиду азота (NO). Известно, что NO может усиливать потенциал мембраны митохондрий, тем самым меняя химическую структуру цитохрома С. В результате этого происходит повреждение структуры цитохрома и высвобождение его из митохондрий, что в свою очередь, активирует каспазу-3 [16]. При контроле 10,2±0,4 ммоль/л в исследуемых группах оксид азота увеличивался в крови до следующих величин: 13,7±0,4 ммоль/л в I группе, 23,4±0,5 ммоль/л во II группе, 21,4±0,5 ммоль/л в III группе.

Повышение концентрации глюкозы приводит к увеличению митохондриального мембранного потенциала и усилению продукции свободных радикалов [8].

В результате развития оксидативного стресса снижается уровень оксида азота, в результате чего повреждаются эндотелий. Оксид азота вследствие взаимодействия с кислородом в клетках окисляется, первоначально переходит в нитрит (NO₂) и нитрат (NO₃), а впоследствии – в пероксинитрит (ONOO) – токсичное вещество, которое способствует увеличению продуктов перекисного окисления липидов, нитратов и нитритов, вследствие чего стимулируется адгезия на поверхности эндотелия клеток крови [3].

Выявленные нарушения тиолового статуса также отражают степень оксидативного стресса у больных ХСН. В I группе наблюдалось снижение на 11%, тогда как в II и III группах – на 17% по сравнению с контрольной группой.

Снижение уровня тиолового статуса было связано с наличием и тяжестью ХСН. Этот результат указывает на то, что уменьшение тиолов может быть важным фактором в развитии ХСН, так как они способны блокировать апоптоз [12,18].

Известно, что каспаза-независимый АIF-опосредованный путь играет критическую роль в гипертрофии кардиомиоцитов. Высокое содержание глюкозы увеличивает апоптоз-активность каспазы 3 и способствует высвобождению фактора апоптоза (AIF) [17,21]. Так, в наших исследованиях в группе больных с сахарным диабетом уровень АIF увеличивался в 6,8 раз, а в I группе – в 1,7 раза и в III группе – в 3,1 раза соответственно по сравнению с контрольной группой.

Тогда как содержание гранзима В статистически значимо увеличивалось в I группе в 1,5 раза ($p < 0,001$), во II группе – в 2,5 раза ($p < 0,001$), в III группе – почти в 2 раза ($p < 0,001$) по сравнению с контрольной группой.

Известно, что гранзим В – наиболее мощный индуктор апоптоза. Сериновая протеаза гранзим В (GrB), содержащаяся в атеросклеротических бляшках, – ценный маркер нестабильности бляшки и предиктор риска ИМ [10]. Гранзим В, который преимущественно образуется в цитоксических Т-клетках, обнаруживается в прогрессирующих или нестабильных атеросклеротических бляшках, что свидетельствует о том, что он может быть полезным маркером стабильности бляшки. Выявлено,

что у пациентов с атеросклерозом сонных артерий уровни гранзима В в плазме оказались значимо выше, чем у здоровых лиц. У больных с повышением уровня гранзима В в циркуляции выявлялось повышение числа ишемических повреждений. Авторы пришли к заключению, что полученные результаты позволяют предположить, что у больных с атеросклерозом сонных артерий гранзим В может быть плазменным маркером нестабильности бляшки [15,20].

Считается возможным использование исследуемых показателей для возможного прогнозирования осложнения при ХСН у больных при СД-2 и метаболическом синдроме как маркера повреждения миокарда.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и иных взаимодействиях. Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

Работа поступила в редакцию: 03.03.2018 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аметов А.С., Соловьева О.Л. Сердечно-сосудистые осложнения при сахарном диабете: патогенез и пути коррекции // Русский медицинский журнал. 2011. Т. 19. №27. С.1694-1699.
2. Атаходжаева Г.А., Рахимов Ш.М., Азимова Н.З. Состояние эндотелиальной функции у больных с хронической сердечной недостаточностью при различных проявлениях метаболического синдрома // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2015. Т. 8. №3. С.76-80.
3. Березикова Е.Н., Пустоветова М.Г., Шилов С.Н., Ефремов А.В. Влияние апоптоза на течение хронической сердечной недостаточности // Патология кровообращения и кардиохирургия. 2012. №4. С.55-59.
4. Гарганеева А.А., Бауэр В.А., Борель К.Н. Пандемия XXI века: хроническая сердечная недостаточность – бремя современного общества. Эпидемиологические аспекты (обзор литературы) // Сибирский медицинский журнал (Томск). 2014. Т. 29. С.14-18.
5. Гасанов А.Г. Апоптоз и хроническая сердечная недостаточность // Педиатрическая фармакология. 2009. Т. 6. №4. С.31-35.
6. Даишдамиров Р.Л. Оценка эффективности карведилола и эпросартана у больных с метаболическим синдромом и хронической сердечной недостаточностью // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014. Т. 13. №2. С.46-50.
7. Калягин А.Н. Хроническая сердечная недостаточность: современное состояние проблемы. Применение статинов // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2008. Т. 64. №2. С.101-106.
8. Плинокосова Л.А., Клестер Е.Б., Лычев В.Г. и др. Прогностическая оценка нарушения ритма при сочетании хронической сердечной недостаточности и сахарного диабета 2 типа (по результатам суточного мониторирования ЭКГ) // Фундаментальные исследования. 2013. №9. С.1106-1109.
9. Семенова А.Н., Байда А.В., Пристром М.С. Коррекция нарушений сердечного ритма у больных ишемической болезнью сердца с хронической сердечной недостаточностью с применением лазерных технологий // Медицинская панорама. 2012. №3. С.23-26.
10. Синцов А.В., Коваленко Е.И., Ханин М.А. Апоптоз, индуцированный гранзимом В // Биоорганическая химия. 2008. Т. 34. №6. С.725-733.
11. Стаценко М.Е., Туркина С.В., Беленкова С.В. и др. Влияние милдроната в составе комбинированной терапии хронической сердечной недостаточности у больных сахар-

ным диабетом 2 типа на углеводный, липидный обмен и показатели оксидативного стресса // Российский кардиологический журнал. 2010. №2. С.45-51.

12. Тепляков А.Т., Гракова Е.В., Березикова Е.Н. и др. Ранние маркеры прогрессирования сердечной недостаточности и апоптоза: роль в прогнозировании риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных, перенесших инфаркт миокарда // Бюллетень сибирской медицины. 2016. Т. 15. №1. С.37-46.

13. Хомякова Т.А., Бернс С.А., Шмидт Е.А. Роль PON 1 в определении отдаленного прогноза у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST. // Сибирский медицинский журнал (Томск). 2016. №2. С.54-57.

14. Bakhshaliev A.B., Dadashova G.M., Bakhshalieva G.I. Gender-related features of risk factors for, and age- and gender-related differences in the severity and genesis of chronic heart failure // Terapevticheskii Arkhiv. 2015. Vol. 87. №4. P.13-18. (in Russian)

15. Boivin W.A., Shackelford M., Vanden Hoek A., et al. Granzyme B cleaves decorin, biglycan and soluble betaglycan, releasing active transforming growth factor- β 1 // PLoS One. 2012. Vol. 7. №3. P.e33163. doi: 10.1371/journal.pone.0033163.

16. Eleuteri E., Magno F., Gnemmi I., et al. Role of oxidative and nitrosative stress biomarkers in chronic heart failure // Front Biosci (Landmark Ed). 2009. №14. P.2230-2237.

17. Feng B., Zhou X.B., Yang X., Ye Z.L., He Z.Y. Apoptosis of hypertrophic cardiomyocytes stimulated by hypoxia-reoxygenation is partially mediated by apoptosis-inducing factor // Sheng Li Xue Bao. 2006. Vol. 58. №6. P.599-605.

18. Koning A.M., Meijers W.C., Pasch A., et al. Serum free thiols in chronic heart failure // Pharmacol Res. 2016. Vol. 111. P.452-458.

19. Mishiro K., Imai T., Sugitani S., et al. Diabetes mellitus aggravates hemorrhagic transformation after ischemic stroke via mitochondrial defects leading to endothelial apoptosis // LoS One. 2014. Vol. 9. №8. P.1-13.

20. Saito Y., Kondo H., Hojo Y. Granzyme B as a novel factor involved in cardiovascular diseases // Journal of Cardiology. 2011. Vol. 57. P.141-147.

21. Yang S., Zhao X., Xu H., et al. AKT2 Blocks Nucleus Translocation of Apoptosis-Inducing Factor (AIF) and Endonuclease G (EndoG) While Promoting Caspase Activation during Cardiac Ischemia // Int J Mol Sci. 2017. Vol. 18. №3. pii: E565. DOI: 10.3390/ijms18030565.

REFERENCES

1. *Ametov A.S., Solovyova O.L.* Cardiovascular complications in diabetes mellitus: pathogenesis and ways of correction // *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2011. Vol. 19. №27. P.1694-1699. (in Russian)
2. *Atakhodzhaeva G.A., Rakhimov Sh.M., Azimova N.Z.* State of endothelial function in patients with chronic heart failure and various manifestations of the metabolic syndrome // *Kardiologiya i serdechno-sosudistaya khirurgiya*. 2015. Vol. 8. №3. P.76-80. (in Russian)
3. *Berezikova E.N., Pustokhetova M.G., Shilov S.N., Efremov A.V.* Effect of apoptosis on the course of chronic heart failure // *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya*. 2012. №4. P.55-59. (in Russian)
4. *Garganeeva A.A., Bauer V.A., Borel K.N.* Pandemic of the XXI century: chronic heart failure – the burden of modern society. Epidemiological aspects (literature review) // *Siberian Medical Journal (Tomsk)*. 2014. Vol. 29. P.14-18. (in Russian)
5. *Hasanov A.G.* Apoptosis and chronic heart failure // *Pediatricheskaya farmakologiya*. 2009. Vol. 6. №4. P.31-35. (in Russian)
6. *Dashdamirov R.L.* Evaluation of the effectiveness of carvedilol and eprosartan in patients with metabolic syndrome and chronic heart failure // *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2014. Vol. 13. №2. P.46-50. (in Russian)
7. *Kalyagin A.N.* Chronic heart failure: current state of the problem. Use of statins // *Sibirskij Medicinskij Zhurnal (Irkutsk) = Siberian Medical Journal (Irkutsk)*. 2008. Vol. 64. №2. P.101-106. (in Russian)
8. *Plinokosova L.A., Klester E.B., Lychev V.G., et al.* Prognostic assessment of rhythm disturbances in combination with chronic heart failure and type 2 diabetes mellitus (according to the results of daily monitoring of ECG) // *Fundamental'nyye issledovaniya*. 2013. №9. P.1106-1109. (in Russian)
9. *Semenova A.N., Baida A.V., Pristrom M.S.* Correction of cardiac arrhythmias in patients with ischemic heart disease with chronic heart failure using laser technologies // *Meditsinskaya panorama*. 2012. №3. P.23-26. (in Russian)
10. *Sintsov A.V., Kovalenko E.I., Khanin M.A.* Granzyme B Induced Apoptosis // *Bioorganicheskaya khimiya*. 2008. Vol. 34. №6. P.725-733. (in Russian)
11. *Statsenko ME, Turkina S.V., Belenkova S.V., et al.* The effect of mildronate in the combination therapy of chronic heart failure in patients with type 2 diabetes mellitus on carbohydrate, lipid metabolism and indicators of oxidative stress // *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal*. 2010. №2. P.45-51. (in Russian)
12. *Tepliyakov A.T., Grakova E.V., Berezikova E.N., et al.* Early markers of progression of heart failure and apoptosis: a role in predicting the risk of adverse cardiovascular events in patients who have had a myocardial infarction // *Byulleten' sibirskoy meditsiny*. 2016. Vol. 15. №1. P.37-46. (in Russian)
13. *Khomyakova T.A., Burns S.A., Schmidt E.A.* The role of PON 1 in determining distant prognosis in patients with acute coronary syndrome without ST-segment elevation // *Siberian Medical Journal (Tomsk)*. 2016. №2. P.54-57. (in Russian)
14. *Bakhshaliev A.B., Dadashova G.M., Bakhshalieva G.I.* Gender-related features of risk factors for, and age- and gender-related differences in the severity and genesis of chronic heart failure // *Terapevticheskii Arkhiv*. 2015. Vol. 87. №4. P.13-18. (in Russian)
15. *Boivin W.A., Shackelford M., Vanden Hoek A., et al.* Granzyme B cleaves decorin, biglycan and soluble betaglycan, releasing active transforming growth factor- β 1 // *PLoS One*. 2012. Vol. 7. №3. P.e33163. doi: 10.1371/journal.pone.0033163.
16. *Eleuteri E., Magno F, Gnemmi L, et al.* Role of oxidative and nitrosative stress biomarkers in chronic heart failure // *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2009. №14. P.2230-2237.
17. *Feng B., Zhou X.B., Yang X., Ye Z.L., He Z.Y.* Apoptosis of hypertrophic cardiomyocytes stimulated by hypoxia-reoxygenation is partially mediated by apoptosis-inducing factor // *Sheng Li Xue Bao*. 2006. Vol. 58. №6. P.599-605.
18. *Koning A.M., Meijers W.C., Pasch A., et al.* Serum free thiols in chronic heart failure // *Pharmacol Res*. 2016. Vol. 111. P.452-458.
19. *Mishiro K., Imai T., Sugitani S., et al.* Diabetes mellitus aggravates hemorrhagic transformation after ischemic stroke via mitochondrial defects leading to endothelial apoptosis // *LoS One*. 2014. Vol. 9. №8. P.1-13.
20. *Saito Y, Kondo H, Hojo Y.* Granzyme B as a novel factor involved in cardiovascular diseases // *Journal of Cardiology*. 2011. Vol. 57. P.141-147.
21. *Yang S., Zhao X., Xu H., et al.* AKT2 Blocks Nucleus Translocation of Apoptosis-Inducing Factor (AIF) and Endonuclease G (EndoG) While Promoting Caspase Activation during Cardiac Ischemia // *Int J Mol Sci*. 2017. Vol. 18. №3. pii: E565. DOI: 10.3390/ijms18030565.

Информация об авторах:

Эфендиев Ариф Мустафа оглы – д.б.н., профессор, заведующий кафедрой биохимии, Азербайджанский Медицинский Университет, Баку, ул. Бакиханова, 23; Мамедова Фарах Исмаил кызы – аспирант, кафедра биохимии, Азербайджанский Медицинский Университет, Азербайджан, Баку, ул. Бакиханова, 23; Азизова Гюльнара Ибрагим кызы – доктор биологических наук, профессор, кафедры биохимии, Азербайджанский Медицинский Университет, Азербайджан, Баку, ул. Бакиханова, 23; Дадашова Арзу Рамиз кызы – старший преподаватель, кафедра биохимии, Азербайджанский Медицинский Университет, Азербайджан, Баку, ул. Бакиханова, 23; email: arzu26@mail.ru.

Information About the Authors:

Efendiyev Arif Mustafa – doctor of biological sciences, professor, head of biochemistry department, Azerbaijan Medical University, Baku, Bakikhanov str. 23; Mamadova Farah Ismayil – postgraduate, biochemistry department, Azerbaijan Medical University, Bakikhanov str. 23; Azizova Gulnara Ibrahim – doctor of biological sciences, professor, biochemistry department, Azerbaijan Medical University, Bakikhanov str. 23; Dadashova Arzu Ramiz – senior lecturer, biochemistry department, Azerbaijan Medical University, Bakikhanov str. 23; email: arzu26@mail.ru.