

**СТРУКТУРА МИОКАРДА И ЦИТОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ КРОВИ КРЫС
В УСЛОВИЯХ ГИСТОТОКСИЧЕСКОЙ ГИПОКСИИ****Т.П. Сатаева, И.В. Заднипрный, О.С. Третьякова***Медицинская академия имени С.И. Георгиевского
ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского»*

Сохранение и поддержание энергетической функции сердца является одной из центральных задач современной кардиологии. Исследование проводилось на 25 половозрелых самцах крыс линии Wistar массой 220–310 г. Для получения токсического раствора хлорид кобальта растворяли в стерильной дистиллированной воде таким образом, чтобы на единицу раствора, равную 0,2 мл, приходилось 0,8 мг кобальта (в пересчете на металл). Проведенное исследование показало, что в миокарде подопытных крыс развивались изменения, которые по морфофункциональным проявлениям можно было отнести к разновидностям токсической кардиомиопатии. Типичные изменения миокарда после введения хлорида кобальта проявлялись в следующем: а) прогрессивное уменьшение доли неповрежденных кардиомиоцитов; б) лизирование митохондриальных крист и контрактурные изменения сократительного аппарата; в) нарастание стромальной пролиферации и лимфоцитарной инфильтрации, затрагивающей мышечные волокна с последующим коллагеногенезом.

Ключевые слова: гипоксия, миокард, крысы, хлорид кобальта, митохондрии, дегидрогеназы.

DOI 10.19163/1994-9480-2018-2(66)-86-91

**MYOCARDIUM STRUCTURE AND CYTOCHEMICAL INDICES OF RAT BLOOD
IN CONDITIONS OF HYSTOTOXIC HYPOXIA****T.P. Sataieva, I.V. Zadnipyryny, O.S. Tretiakova***Medical Academy named after S.I. Georgievsky
of FSAEI HE «Crimean Federal University named after V.I. Vernadsky»*

Preservation and maintenance of the energy function of the heart is one of the central tasks of modern cardiology. The study was carried out on 25 mature male Wistar rats weighing 220–310 g. To obtain a toxic solution, the salt of cobalt chloride was dissolved in sterile distilled water in such a way that 0,8 mg of cobalt was concentrated in 0,2 ml of solution. The study showed that changes in the myocardium of experimental rats developed which could be attributed to varieties of toxic cardiomyopathy according to morpho-functional manifestations. Typical changes in the myocardium after the introduction of cobalt chloride were manifested in the following: a) a progressive decrease in the proportion of intact cardiomyocytes; b) lysis of mitochondrial cristae and contractural changes in the contractile apparatus; c) the growth of stromal proliferation and lymphocytic infiltration, affecting the muscle fibers with subsequent collagenogenesis.

Key words: hypoxia, myocardium, rats, cobalt chloride, mitochondria, dehydrogenase.

Сохранение и поддержание энергетической функции сердца является одной из центральных задач современной кардиологии. Образование высокоэнергетических соединений, необходимых для всех видов деятельности миокардиальной клетки происходит, в основном, за счет процессов аэробного окисления. Многие патологические процессы в сердце сопровождаются нарушениями в обеспечении миокарда кислородом [1]. Понимание механизмов развития таких нарушений, а также выбор путей и средств защиты миокарда от гипоксии невозможны без углубленного и всестороннего изучения соотношения физиологической функции органа и его энергетики. Поэтому исследования данной проблемы представляют не только значительный теоретический интерес, но и являются чрезвычайно актуальными для практической медицины.

Сердце чрезвычайно чувствительно к кислородной недостаточности. Воздействие гипоксии на сердце снижает его сократительную функцию. Известно, что контрактильная активность – энергозависимый процесс,

тесно связанный с окислительным метаболизмом сердца, поэтому нарушение сократительной способности миокарда при гипоксии является, прежде всего, результатом нарушения последнего. Показано, что потеря способности сердца при кислородной недостаточности поддерживать нормальную силу сокращений и восстанавливать ее в процессе реоксигенации связана с истощением энергетических субстратов и уменьшением скорости их утилизации [2]. Однако при ряде форм кардиомиопатий в результате гипоксических воздействий также происходит нарушение синтеза и экспрессии некоторых белков, как в саркоплазме кардиомиоцита, так и в интерстиции, что приводит к функциональной несостоятельности миокарда [1, 2].

Одна из частых форм гипоксии – тканевая (гистотоксическая) гипоксия, которая развивается при неспособности клеток утилизировать кислород в результате поражения ферментов тканевого дыхания или мембран клеток [3]. В патогенезе данного вида гипоксии ведущую роль играют повышенная проницаемость клеточных

мембран и инактивация дыхательных ферментов, что может наблюдаться при отравлении химическими веществами, такими как соли тяжелых металлов [4].

Широко распространенный промышленный экзотоксикант хлорид кобальта (CoCl_2) в токсических дозах способен более прочно связываться с гемом, чем железо, и оказывать действие, аналогичное гистотоксической гипоксии, что позволяет применять его для моделирования гипоксических состояний в эксперименте [4]. Обладая высокой сенсibiliзирующей активностью, кобальт при его хроническом поступлении в организм производит полиморфное поражение сердечно-сосудистой, дыхательной и кроветворной систем, что позволило отнести кобальт к веществам I класса опасности [5]. Кардиотоксическое действие кобальта обусловлено его способностью приводить к развитию дилатационной кардиомиопатии, нарушению сократительной функции миокарда [4, 5]. Накапливаясь в миокарде, кобальт блокирует ферментную систему дегидрогеназ. Нарушение этих процессов, являющихся основными поставщиками энергии для миокарда, способствует развитию нарушений метаболических процессов в сердечной мышце [6].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучить морфологические особенности структуры миокарда и цитохимические показатели крови половозрелых крыс в условиях гистотоксической гипоксии.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проводилось на 25 половозрелых самцах крыс линии Wistar массой 220–310 г. Контрольная группа была представлена 5 интактными животными. Для получения токсического раствора хлорид кобальта растворяли в стерильной дистиллированной воде таким образом, что на единицу раствора, равную 0,2 мл, приходилось 0,8 мг кобальта (в пересчете на металл) [7]. На каждые 100 г веса крысы вводили 0,1 мл токсического раствора. Раствор хлорида кобальта вводили через атравматичный зонд в желудок в дозировке 4 мг/кг, ежедневно 1 раз в сутки в течение 30 дней.

Животные содержались в виварии, уход за ними осуществлялся в соответствии с нормами и правилами обращения с лабораторными животными (Западнюк И.П., 1983). Крысы выводились из эксперимента путем декапитации под наркозом (эфир с хлороформом) в соответствии с «Международными рекомендациями (этический кодекс) по проведению медико-биологических исследований с использованием животных» (1985) и правилами лабораторной практики в Российской Федерации (приказ МЗ РФ от 19.06.2003 № 267).

После проведения торако- и перикардиотомии под эфирным наркозом сердце извлекалось и сразу же после взвешивания помещалось в кардиоплегический раствор (0,9%-й KCl при температуре 0 °C), чем достигалась остановка сердца в диастолу.

Для гистологического исследования были отобраны образцы миокарда левого и правого желудочков. Кусочки миокарда фиксировали в 10%-м забуференном формалине в течение 5 суток, затем промывали в проточной воде, проводили через спирты, возрастающей концентрации и заливали в воск-парафин. Гистологические срезы толщиной 5–6 мкм, окрашивали гематоксилином и эозином, а также по Маллори для выявления маркеров фиброгенеза [8]. Микропрепараты срезов миокарда, окрашенные гематоксилином-эозином, изучали с использованием микроскопа Olympus CX-3 (Япония).

Для гистохимического исследования липидов материал фиксировали в 10%-м растворе забуференного формалина с последующим приготовлением парафиновых блоков. С каждого блока после заморозки криоспреем были сделаны серийные срезы толщиной 5–10 мкм, которые окрашивали суданом III [8].

В настоящей работе был использован метод электронно-микроскопического исследования. Образцы миокарда левого желудочка фиксировали в 2,5%-м растворе глутарового альдегида на 0,2 М какодилатном буфере с pH = 7,2 при температуре +4 °C и постфиксировали в 1%-м растворе OsO_4 на холоде в течение 4 ч [9]. В дальнейшем дегидратировали биоптаты в этаноле восходящей концентрации, заливали в смесь епон-аралдит. Ультратонкие срезы (50–80 нм) монтировали на сетки и контрастировали уранилацетатом (5%-й раствор в метиловом спирте) и цитратом свинца (Reynolds E.S., 1963). Полутонкие и ультратонкие срезы готовили на ультратоме УМТП-7 (Украина). Препараты изучали на электронном микроскопе Selmi-125 при ускорении напряжении 125 kV.

Для определения цитохимических индикаторов гипоксического повреждения проводилось изучение активности дегидрогеназ лимфоцитов – ферментов цикла Кребса: сукцинатдегидрогеназы (СДГ) и лактатдегидрогеназы (ЛДГ), значения которых рассматривались как неспецифический показатель повреждения клеток [10], а также для оценки баланса гликолиза и дыхания в митохондриях лимфоцитов, что может отражать их взаимосвязь с энергетическим обменом в кардиомиоцитах.

Активность ферментов определяли цитобиохимическим (ЦБХ) методом определения активности ферментов в лимфоцитах на мазке крови по методике [10]. Свежеприготовленные мазки крови фиксировали в течение 30 с 60%-м ацетоном, забуференным 10 мМ HEPES, при комнатной температуре, pH 5,2–5,4. Активность ферментов измеряли по восстановлению нитросинего тетразолия в свежеприготовленном мазке крови, инкубированной в среде, содержащей 125 мМ KCl (Sigma, США), 10 мМ HEPES (Sigma, США), 1,22 мМ нитросинего тетразолия хлорида (Dudley Chemical Corporation) с добавками 5 мМ янтарной кислоты для выявления СДГ или смеси лактат (5 мМ) +

малонат (5 мМ) + НАД (0,5 мМ) для выявления ЛДГ в течение 1 ч при 37 °С, рН 7,20 [9].

Для оценки активности ферментов в клетках крови вычисляли средний цитохимический показатель (СЦП) по формуле Karlow:

$$\text{СЦП} = \frac{N_1 + N_2 \times 2 + N_3 \times 3 + N_4 \times 4}{100}$$

где N – количество клеток из 100 просмотренных нейтрофилов в одном мазке с определенной степенью активности фермента; 1, 2, 3, 4 – степень активности; 100 – число просмотренных нейтрофилов в одном мазке. При этом выделяли четыре степени активности (4-я ст. – нейтрофил полностью покрыт гранулами формазана; 3-я ст. – 3/4 активности; 2-я ст. – 1/2 активности и 1-я ст. – 1/4 активности).

Все измерения и исследования производили с использованием средств измерительной техники, прошедших метрологическую поверку, и вспомогательного оборудования, прошедшего аттестацию на базе отдела морфологии с электронной микроскопией Центральной научно-исследовательской лаборатории Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Крымского федерального университета имени В.И. Вернадского.

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью лицензионного программного обеспечения Microsoft Office Excel-2007 и Statistica 10.0. Данные представляли как $M \pm m$. Отличия между группами оценивали по t-критерию Стьюдента, различия между величинами считали достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе проведенных исследований выявлено, что в обеих опытных группах происходит достоверное снижение массы тела животных по сравнению с контролем на $(25,61 \pm 1,3) \%$ ($p < 0,05$), а абсолютной массы сердца – на $(18,73 \pm 1,5) \%$ ($p < 0,05$). При этом данные показатели значимо не отличались друг от друга у животных разных опытных групп. Само снижение массы сердца связано, по-видимому, с тем, что при гипоксии в миокарде происходит уменьшение поглощения кислорода, следовательно, имеет место снижение окислительных процессов; уменьшение фосфорилирования, т.е. снижается активность синтеза макроэргических продуктов; нет систематического распада АТФ и креатинфосфата, и это приводит к уменьшению стимуляции генетического аппарата и, как следствие, к угнетению синтеза белка.

Гистологический анализ *светлооптических препаратов* выявил, что в строме миокарда подопытных животных развивается отек, который распространяется почти на весь миокард. В цитоплазме кардиомиоцитов наблюдаются дистрофические изменения, в интерстиции появляются очаги миоцитолита и наблюдается лимфоцитарная инфильтрация (рис. 1).

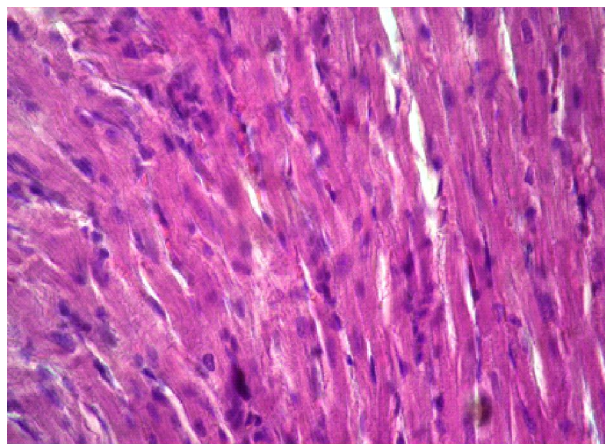


Рис. 1. Морфологические изменения миокарда самцов крыс в условиях гистотоксической гипоксии: признаки дистрофии и отека миокарда, исчезновение поперечной исчерченности миофибрилл, их волнообразная структура.

Окрашивание гематоксилином-эозином. Ув. х 400

Окрашивание по Маллори выявило избыточное количество коллагеновых волокон в интерстиции, а также в периваскулярном пространстве, что, по-видимому, дополнительно затрудняло транспорт субстратов и кислорода из кровеносного русла к рабочим клеткам в условиях гипоксии (рис. 2). Помимо этого, повсеместно выявлялись признаки нарушения гемодинамики, неравномерного капиллярного и венозного полнокровия, запустевания и спазма ряда сосудов гемомикроциркуляторного русла за счет развития периваскулярного отека.

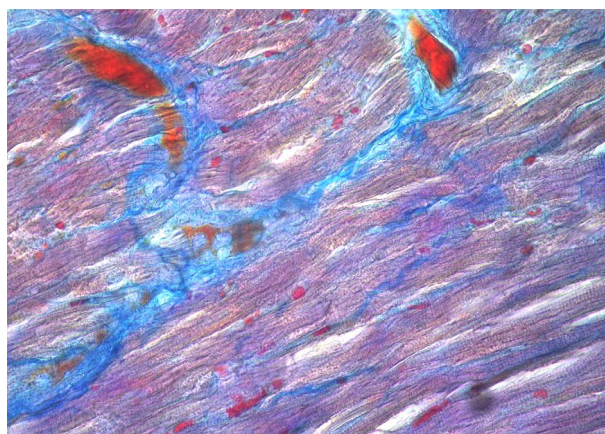


Рис. 2. Фибриллогенез в периваскулярном пространстве, местами разволокненные саркомеры миокарда.

Окрашивание по Маллори. Ув. х 400

По данным гистохимического исследования в ряде кардиомиоцитов отмечалась жировая дистрофия, которая, очевидно, развивалась за счет декомпозиции жиросоединительных комплексов мембран внутриклеточных структур, а также в результате инфильтрации кардиомиоцитов липидами. В большинстве кардиомиоцитов

выявлялись мелкие включения жира (пылевидное ожирение), которые сливались в капли (мелкокапельное ожирение), заполняющие у некоторых клеток всю саркоплазму (рис. 3).

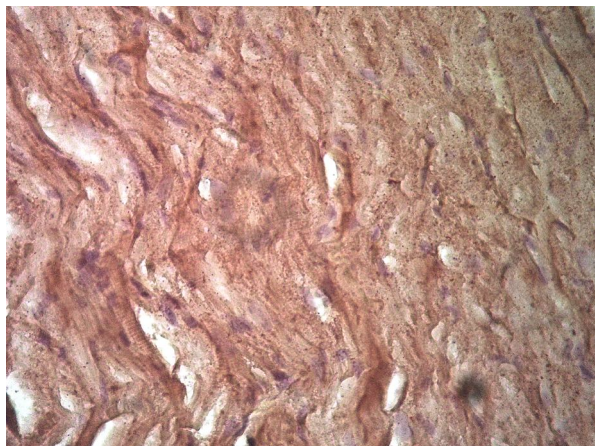


Рис. 3. Жировая дистрофия миокарда. Кардиомиоциты с пылевидными и каплевидными диффузными жировыми включениями. Окрашивание Суданом III. Ув. x 400

В ответ на гипоксическое воздействие у животных развивались характерные морфологические изменения в миокарде. Сарколемма отдельных кардиомиоцитов выглядела размытой, неоднородной по электронной плотности. Отмечался более электронноплотный матрикс органелл, в частности митохондрий и эндоплазматической сети. Часто встречались кардиомиоциты с крупными, вытянутыми ядрами, в некоторых случаях ядерные оболочки образовывали складки, инвагинации, выпячивания. Количество гетерохроматина существенно увеличивалось, и его скопления концентрировались по периферии ядра. В ряде кардиомиоцитов обнаруживался довольно выраженный внутриклеточный отек, чаще наблюдавшийся в субсарколеммальном пространстве (рис. 4).



Рис. 4. Фрагмент кардиомиоцита. Инвагинаты ядра (Я). В митохондриях (М) – деструкция крист и диффузная гомогенизация матрикса, разрушение сарколеммы (стрелки). Дезорганизованные коллагеновые волокна в интерстиции (стрелки). (ТЭМ, x 15000)

Заметные изменения претерпевал и энергетический аппарат клеток. Форма органелл обычно не изменялась. Митохондрии выглядели круглыми, овальными или вытянутыми, но их матрикс был конденсированным. Во многих митохондриях кристы были лизированы, что свидетельствует о значительном угнетении энергетических процессов в клетках. В зоне деструкции крист обнаруживались точечные зоны просветления (рис. 4). Иногда встречались гигантские митохондрии с разрушенными кристами и просветленным матриксом.

Миофибриллярный аппарат кардиомиоцитов также характеризовался большой гетерогенностью. В большей части клеток он имел нормальную структуру. В некоторых кардиомиоцитах миофибриллы находились в состоянии расслабления. Однако наиболее характерной особенностью миокарда крыс, подвергнутых гипотоксической гипоксии, было наличие участков «пересокращения» мышечных волокон (рис. 5), т.е. такое сокращение саркомеров, при котором практически исчезает Н-полоса, а ширина I-дисков сильно уменьшена. В разных кардиомиоцитах эти участки имели различную величину. Так, в одних клетках «пересокращенными» выглядели только отдельные пучки миофибрилл, а в других почти все миофибриллы. Выявлялся значительный интерстициальный отек, наблюдалось увеличенное содержание коллагеновых волокон и соединительнотканых клеток, что может свидетельствовать о remodelировании интерстициальной ткани миокарда, обусловленном, возможно, замещением некротизированных кардиомиоцитов.

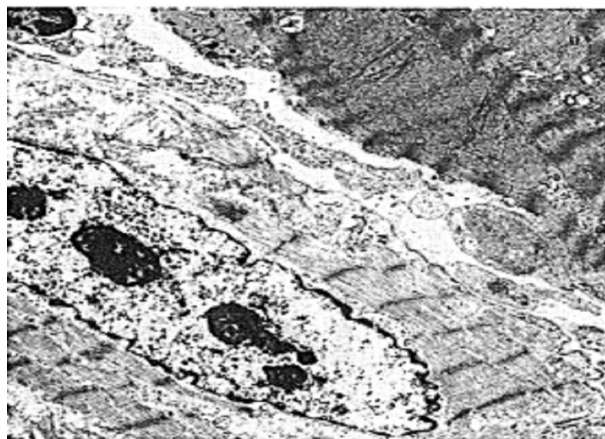


Рис. 5. Некроз сократительного кардиомиоцита. Миофибриллы в состоянии контрактуры II степени. Конденсация матрикса митохондрий. (ТЭМ, x 16000)

Таким образом, к характерным изменениям структуры миокарда, вызванным хлоридом кобальта, можно отнести комплекс реактивно-дистрофических изменений в миокарде, проявляющийся в нарушении ультраструктуры ядер, деструкции сарколеммы по типу некроза и мембран органелл, в частности митохондрий, лизиса миофибриллярного аппарата, усиления фиброгенеза, главным образом, в периваскулярных зонах.

Анализ цитохимических показателей в нейтрофилах периферической крови у крыс без коррекции показал, что на момент исследования наблюдались их существенные отклонения от нормы. На момент обследования наблюдалось статистически значимое ($p < 0,05$) снижение аэробного окисления и рост анаэробного гликолиза, так, активность сукцинатдегидрогеназы (СДГ) снижалась по сравнению с контролем на 33,5 %, а активность лактатдегидрогеназы (ЛДГ) возрастала на 19,9% ($p < 0,05$) соответственно (рис. 6). Это свидетельствует о компенсаторном преобладании анаэробного гликолиза на фоне резкого угнетения работы митохондрий.

Общеизвестно, что сукцинатдегидрогеназа и лактатдегидрогеназа относятся к числу важнейших клеточных ферментов, участвующих в процессе гликолиза [11]. Сукцинатдегидрогеназа прочно связана с внутренней митохондриальной мембраной клеток и катализирует реакцию, при которой янтарная кислота (сукцинат) дегидрируется в фумаровую кислоту (фумарат). Лактатдегидрогеназа находится в цитозоле клетки и в анаэробных условиях катализирует обратимую реакцию восстановления пировиноградной кислоты (пируват) в молочную (лактат), являющейся конечным продуктом гликолиза.

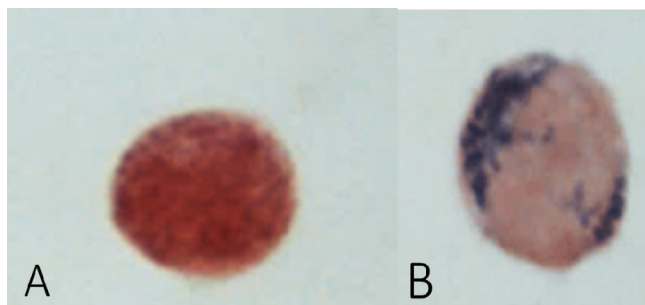


Рис. 6. Выявление гранул диформаза в лимфоцитах периферической крови с докрасиванием ядер нейтральным красным: А – ингибирование активности СДГ в лимфоците. Ув. $\times 1000$; В – высокая активность ЛДГ. Ув. $\times 1000$

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование показало, что в миокарде подопытных крыс развивались изменения, которые по морфофункциональным проявлениям можно было отнести к разновидностям токсической кардиомиопатии. Типичные изменения миокарда после введения хлорида кобальта проявлялись в следующем:

- а) прогрессивное уменьшение доли неповрежденных кардиомиоцитов;
- б) лизирование митохондриальных крист и контруктурные изменения сократительного аппарата;
- в) нарастание стромальной пролиферации и лимфоцитарной инфильтрации, затрагивающей мышечные волокна с последующим коллагеногенезом.

Комплексное исследование цитохимической активности нейтрофилов периферической крови у самцов крыс на фоне введения хлорида кобальта позволило

прийти к заключению, что кобальт-индуцированная гипоксия сопровождается резким снижением аэробного окисления и ростом анаэробного гликолиза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Брин В.Б., Митчиев А.К., Кабисов О.Т., Митчиев К.Г. Способ моделирования хронической токсической артериальной гипертонии и кардиопатии у экспериментальных животных. Патент на изобретение. RUS 2462762. 08.07.2011.
2. Меркулов Г.А. Курс патолого-гистологической техники. – Л.: Медицина, 1969. – 423 с.
3. Bruick R.K. Oxygen sensing in the hypoxic response pathway: regulation of the hypoxia-inducible transcription factor // *Genes Dev.* – 2003. – Vol. 17. – P. 2614–2623.
4. Clyne N., Hofman-Bang C., Haga Y., Hatori N., Marklund S.L., Pehrsson S.K. et al. Chronic cobalt exposure affects antioxidants and ATP production in rat myocardium // *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* – 2001. – Vol. 61. – P. 609–614.
5. Fedotcheva N.I., Litvinova E.G., Zakharchenko M.V., Khunderyakova N.V., Fadeev R.S. et al. Substrate-specific reduction of tetrazolium salts by isolated mitochondria, tissues, and leukocytes // *Biochemistry (Moscow)*. – 2017. – Vol. 82 (2). – P. 192–204.
6. Hatori N., Pehrsson S.K., Clyne N. et al. Acute cobalt exposure and oxygen radical scavengers in the rat myocardium // *Biochimica et Biophysica Acta.* – 1993. – Vol. 1181. – P. 257–260.
7. Kuo J. Electron microscopy: methods and protocols. – New Jersey: Humana Press. Inc., 2007. – P. 608.
8. Luo C., Wong X., Long J., Liu J. Andehydrogenase in mitochondria NADH tetrazolium coupled sensitive assay for malate and crude tissue homogenates // *J. Biochem. Biophys. Methods.* – 2006. – Vol. 68. – P. 101–111.
9. Wiberg G.S., Munro I.C., Morrison A.B. Effect of cobalt ions on myocardial metabolism // *Can. J. Biochem.* – 1997. – Vol. 45. – P. 1219–1223.
10. Zadnipyany I.V., Tretyakova O.S., Sataieva T.P. Investigation of the antioxidant activity and cardioprotective effect of reamberin and cytoflavin in newborn rats exposed to chronic hemic hypoxia // *Arkhiv patologii.* – 2015. – Vol. 77 (6). – P. 39–44.
11. Zadnipyany I.V., Sataieva T.P., Tretyakova O.S., Kubyshev A.V., Zukow W. Grape polyphenols concentrate demonstrates cardioprotection in terms of hypoxic myocardial injury // *Russian Open Medical Journal.* – 2017. – Vol. 6. – P. 404.

REFERENCES

1. Brin V.B., Mitchev A.K., Kabisov O.T., Mitchev K.G. Spособ modelirovaniya hronicheskoy toksicheskoy arterial'noj gipertonii i kardiopatii u jeksperimental'nyh zhivotnyh [Method of modelling of chronic toxic arterial hypertension and cardiopathy in the experimental animals]. Patent na izobretenie. RUS 2462762. 08.07.2011.
2. Merkulov G.A. Kurs patologo-gistologicheskoy tehniki [Manual of pathanatomy staining methods]. – Leningrad: Medicina, 1969. 423 p.
3. Bruick R.K. Oxygen sensing in the hypoxic response pathway: regulation of the hypoxia-inducible transcription factor. *Genes Dev.*, 2003. Vol. 17, pp. 2614–2623.

4. Clyne N., Hofman-Bang C., Haga Y., Hatori N., Marklund S.L., Pehrsson S.K. et al. Chronic cobalt exposure affects antioxidants and ATP production in rat myocardium. Scand. J. Clin. Lab. Invest., 2001. Vol. 61, pp. 609–614.
5. Fedotcheva N.I., Litvinova E.G., Zakharchenko M.V., Khunderyakova N.V., Fadeev R.S. et al. Substrate-specific reduction of tetrazolium salts by isolated mitochondria, tissues, and leukocytes. Biochemistry (Moscow), 2017. Vol. 82, no. 2, pp. 192–204.
6. Hatori N., Pehrsson S.K., Clyne N. et al. Acute cobalt exposure and oxygen radical scavengers in the rat myocardium. Biochimica et Biophysica Acta, 1993. Vol. 1181, pp. 257–260.
7. Kuo J. Electron microscopy: methods and protocols. New Jersey: Humana Press. Inc., 2007. P. 608.
8. Luo C., Wong X., Long J., Liu J. Andehydrogenase in mitochondria NADH tetrazolium coupled sensitive assay for malate and crude tissue homogenates. J. Biochem. Biophys. Methods, 2006. Vol. 68, pp.101–111.
9. Wiberg G.S., Munro I.C., Morrison A.B. Effect of cobalt ions on myocardial metabolism. Can. J. Biochem., 1997. Vol. 45, pp. 1219–1223.
10. Zadnipyryani I.V., Tretyakova O.S., Sataieva T.P. Investigation of the antioxidant activity and cardioprotective effect of reamberin and cytoflavin in newborn rats exposed to chronic hemic hypoxia. Arkhiv patologii, 2015. Vol. 77, no. 6, pp. 39–44.
11. Zadnipyryany I.V., Sataieva T.P., Tretyakova O.S., Kubyshekin A.V., Zukow W. Grape polyphenols concentrate demonstrates cardioprotection in terms of hypoxic myocardial injury. Russian Open Medical Journal, 2017. Vol. 6, p. 404.

Контактная информация

Заднипрный Игорь Владимирович – д. м. н., проф., зав. каф. топографической анатомии и оперативной хирургии Медицинской академии имени С.И. Георгиевского ФГАОУВО «КФУ имени В.И. Вернадского»; e-mail: zadnipyryany@gmail.com