

УДК 616.12-008.9:546.73:615.23

DOI 10.20538/1682-0363-2016-3-33-40

Для цитирования: Заднипрный И.В., Третьякова О.С., Кубышкин А.В., Сатаева Т.П. Кардиопротекторный эффект отечественных антигипоксантов при экспериментальной кобальтовой кардиомиопатии. *Бюллетень сибирской медицины*. 2016; 15(3): 33–40

Кардиопротекторный эффект отечественных антигипоксантов при экспериментальной кобальтовой кардиомиопатии

Заднипрный И.В., Третьякова О.С., Кубышкин А.В., Сатаева Т.П.

Медицинская академия имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», г. Симферополь, Россия
295006, Республика Крым, г. Симферополь, бульвар Ленина, 5/7

РЕЗЮМЕ

Цель исследования – изучение кардиопротекторных свойств отечественных антиоксидантов при гистотоксической гипоксии в условиях эксперимента.

Материал и методы. Исследование проводилось на 20 половозрелых самцах крыс линии Wistar, разделенных на три опытные группы, которым на протяжении 7 дней внутрижелудочно вводился водный раствор CoCl_2 в дозе 60 мг/кг. Крысам первой опытной группы ($n = 6$) коррекция не проводилась, животным второй группы ($n = 7$) после введения хлорида кобальта внутрижелудочно через зонд вводился водный раствор эноанта премиум в дозе 2,5 мл/ кг вместе с 0,05 мл воды. Крысам третьей опытной группы ($n = 7$) после введения хлорида кобальта проводилась коррекция цитофлавином и концентратом полифенолов винограда, вводимыми одновременно. Исследование миокарда проводилось с использованием световой и электронной микроскопии.

Результаты. Результатом влияния кобальта на сердце животных в эксперименте является развитие кардиомиопатии, что обуславливает необходимость проведения своевременной кардиопротекции. Морфологические изменения во второй группе крыс, несмотря на некоторое улучшение по сравнению с группой без коррекции, характеризовались неравномерным (от умеренного до выраженного) отеком миокарда. Структура миокарда, наблюдаемая в третьей группе самцов крыс после кобальтовой интоксикации, в целом отражала тенденцию к минимализации объемов повреждения, проявляющуюся в виде нормализации структур клеток и волокон мышечной ткани.

Заключение. Применение производных янтарной кислоты в сочетании с полифенолами винограда, продемонстрировавших цитопротекторные свойства, в большей степени способствовало сохранности структуры миокарда крыс в условиях гистотоксической гипоксии по сравнению с монотерапией растительными полифенолами.

Ключевые слова: миокард, гипоксия, антигипоксанты, кобальт, крысы, эксперимент.

Введение

Проблема гипоксии и вызываемых ею последствий по-прежнему является одной из актуальных проблем современной медицины. В последние годы интенсивно изучаются вопросы повышения резистентности организма к состояниям гипоксии и ишемии, которые развиваются в результате воздействия на организм различных

экстремальных факторов, в той или иной мере инициирующих развитие многих заболеваний [1]. Одна из частых форм гипоксии тканевая (гистотоксическая) гипоксия, которая развивается при неспособности клеток утилизировать кислород в результате поражения ферментов тканевого дыхания или мембран клеток. В патогенезе данного вида гипоксии играют роль инактивация дыхательных ферментов при отравлении химическими веществами, нарушение синтеза дыхательных ферментов при дефиците витаминов, понижение

✉ Сатаева Татьяна Павловна, e-mail: tanzcool@online.ua

сопряжения процессов окисления и фосфорилирования при действии разобщающих факторов (отравление нитритами, микробными токсинами, тиреоидными гормонами и др.), повреждение митохондрий ионизирующей радиацией, продуктами перекисного окисления липидов, токсически действующими метаболитами при уремии, кахексии, тяжелых инфекциях [1, 2, 3].

Известно, что 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]. В настоящее время принято считать, что в условиях нормоксии соединения кобальта за счет вытеснения атома железа из гема способны активировать индуцируемый гипоксией фактор, *hypoxia inducible factor* (HIF), что вызывает активацию апоптоза, гликолиза, ангиогенеза и избыточного эритропоэза, который приводит к полицитемии, дополнительно ухудшая реологию крови [5].

Кроме того, кобальт, проникая в клеточные структуры, непосредственно ведет к активации процессов перекисного окисления липидов, что усугубляет гипоксию и обуславливает необходимость введения корректоров [3].

Определенные успехи в терапии подобных гипоксических состояний связаны с внедрением в медицинскую практику группы лекарственных средств, объединенных в отечественной литературе названием «антигипоксанты» [6]. Среди лекарственных средств с антигипоксической активностью в последнее время широко распространено применение различных органических сукцинатсодержащих соединений (этилметилгидроксипиридина сукцинат, меглюмина натрия сукцинат и др.). Возможно, в механизме цитопротекторного действия антигипоксантов прямого энергизирующего действия, к которым относятся сукцинатсодержащие соединения, имеет место влияние этих соединений на активность HIF-пролилгидроксилаз. Особое место среди производных янтарной кислоты принадлежит отечественному препарату цитофлавинолу, представляющего собой комплекс янтарной кислоты, никотинамида, рибофлавина и инозина (рибоксина). Он обладает антигипоксическим действием, оказывая положительный эффект на процессы энергообразования в клетке, а также уменьшает продукцию свободных радикалов и восстанавливает активность ферментов антиоксидантной защиты. За счет комплексного действия своих компонентов, являющихся кофакторами анаэробного и аэробного гликолиза,

препарат повышает синтез АТФ, предотвращая прогрессирование метаболического и окислительного дисбаланса [7, 8].

Представляет интерес эффективность применения и других представителей группы антигипоксантов, в частности эноанта. В его состав входит весь спектр полифенолов винограда, существующих в красном вине, в то же время он не содержит алкоголя. Полифенолы винограда представлены в нем преимущественно антоцианами, лейкоантоцианами, катехинами. Общее содержание суммарных полифенолов винограда в концентрате составляет 18–20 г/дм³, тогда как в красном вине лишь 0,2 г/дм³. По результатам доклинических исследований известно, что антиоксидантная активность суммарных полифенолов винограда в концентрате эноанта более чем в 3 000 раз превосходит антиоксидантную активность плазмы крови [6, 9].

Целью данного исследования явилось изучение кардиопротекторных свойств отечественных антиоксидантов при гистотоксической гипоксии в условиях эксперимента.

Материал и методы

Исследование проводилось на 20 половозрелых самцах крыс линии Wistar, разделенных на три опытные группы, которым на протяжении 7 дней внутрижелудочно вводился водный раствор CoCl_2 в дозе 60 мг/кг. Крысам первой опытной группы ($n = 6$) коррекция не проводилась, животным второй группы ($n = 7$) после введения хлорида кобальта внутрижелудочно через зонд вводился водный раствор эноанта премиум в дозе 2,5 мл/кг вместе с 0,05 мл воды. Крысам третьей опытной группы ($n = 7$) после введения хлорида кобальта проводилась коррекция цитофлавином и концентратом полифенолов винограда в вышеуказанной дозе, вводимыми одновременно. Цитофлавин (НПФ «Полисан», г. Санкт-Петербург) вводился внутривентриально в дозе 1,5 мл/кг массы тела [8].

Животные содержались в виварии, уход за ними осуществлялся в соответствии с нормами и правилами обращения с лабораторными животными (Западнюк И.П., 1983). Самцы крыс выводились из эксперимента путем декапитации под наркозом (эфир с хлороформом) в соответствии с Международными рекомендациями по проведению медико-биологических исследований с использованием животных (1985), правилами лабораторной практики в Российской Федерации (приказ МЗ РФ от 19.06.2003 № 267) и законом «О защите животных от жестокого обращения», гл. V, ст. 10, № 4679-ГД от 01.12.1999 [4].

Для изучения срезов сердца методом световой микроскопии миокард фиксировался в 10%-м растворе нейтрального формалина на фосфатном буфере (рН = 7,0) или в фиксаторе Карнуа с последующей заливкой в парафин. Парафиновые срезы толщиной 5–7 мкм, сделанные с помощью роторного микротомы, окрашивались гематоксилином и эозином по стандартной методике (О.В. Волкова, Ю.К. Елецкий, 1982). Для выявления ишемически поврежденных участков выполнялось окрашивание по Рего, мазки крови окрашивались по Романовскому – Гимзе модифицированным красителем цитогем-экспресс [10]. Полученные микропрепараты исследовались с помощью микроскопа Olympus CX-31 (Япония).

Материал для электронно-микроскопического исследования подвергали префиксации в течение 2 ч в 2,5%-м растворе глутаральдегида на 0,1 мМ фосфатном буфере с рН = 7,2–7,4 (G. Millonig, 1961), а затем фиксировали в 1%-м растворе тетраоксида осмия на том же фосфатном буфере при температуре 0–4 °С в течение 1 ч (G.E. Pallade, 1962). В последующем материал промывался в растворе 0,25%-го глутарового альдегида на фосфатном буфере при температуре 0–4 °С, обезвоживался в спиртах восходящей концентрации и заливался в арадит по методике А.М. Glauert, R.H. Glauert (1958). Для обеспечения прицельного электронно-микроскопического анализа серийные полутонкие срезы толщиной 1–2 мкм изготавливались из всех блоков, с последующим окрашиванием 1%-м раствором метиленового синего. После идентификации необходимых объектов блоки затачивали и с помощью ультрамикротомы УМТП-4 изготавливали прицельные ультратонкие срезы толщиной 200–500 нм, которые помещали на сетки. После контрастирования срезов в 2,5%-м растворе уранилацетата на 50%-м этиловом спирте и 0,3%-м растворе цитрата свинца по E.S. Reynolds (1963) просмотр срезов осуществлялся в электронном микроскопе Selmi-125 при ускоряющем напряжении 125 кВ.

Результаты и их обсуждение

Полученные в ходе исследования данные свидетельствуют о том, что ведение больших доз хлорида кобальта (CoCl_2) оказывает выраженное патологическое воздействие на миокард половозрелых самцов крыс первой группы. Так, при обзорном окрашивании гематоксилином и эозином отмечалось исчезновение поперечной исчерченности кардиомиоцитов, появление признаков внутриклеточного отека, очаговый глыбчатый распад и лизис цитоплазмы части клеток, а также

распад и фрагментация самих мышечных волокон (рис. 1, а). При окраске по Рего ишемические повреждения в миокарде располагались диффузно и представляли собой интенсивно окрашенное в черный или темно-серый цвет мышечное волокно (все целиком или часть его – несколько саркомеров), причем с резкой границей между поврежденными и неповрежденными участками, имеющими бледно-серый цвет. Число и распространенность повреждений в разных отделах миокарда весьма варьировало. Чаще всего они встречались в левом желудочке и межжелудочковой перегородке, реже в стенке правого желудочка, еще реже в предсердиях. Повреждения преимущественно носили характер мелкоочаговых, нередко рассеянных и множественных (рис. 1, б).

При проведении электронной микроскопии сократительного миокарда крыс первой группы основные морфологические признаки кобальтового повреждения были представлены в виде явлений смешанной дистрофии и отека, деструкции эндотелиоцитов и сократительных кардиомиоцитов, лизиса миофибрилл, появления ригорных комплексов. Отмечены митохондрии с повреждением крист разной степени, а также частично или полностью разрушенные клеточные органеллы. Наблюдавшиеся участки повреждения плазмолеммы явились причиной развития внутриклеточного отека с последующей деструкцией и других органелл. Значительные повреждения оболочки клетки, вероятно, были вызваны развитием интерстициального отека (рис. 1, в).

Также повсеместно выявлялись признаки нарушения гемодинамики в виде периваскулярного отека, капиллярного полнокровия, запустевания и спазма артериол. В периваскулярном пространстве определялись тонкие прослойки соединительной ткани, что дополнительно затрудняло транспорт субстратов и кислорода из кровеносного русла к рабочим клеткам в условиях гипоксии. Структурные изменения гемодинамики за счет дополнительно развивающейся ишемии усугубляли патологические изменения сократительного аппарата кардиомиоцитов, поскольку атрофия и лизис миофибрилл были наиболее выражены вблизи поврежденных капилляров.

Введение токсических доз кобальта крысам также способствовало развитию анемии (и, как следствие, анемической гипоксии), которая отмечалась в виде появления гипохромных эритроцитов (стоматоцитов), образующих характерные «монетные столбики», а также выраженного пойкилоцитоза и анизоцитоза (рис. 1, г).

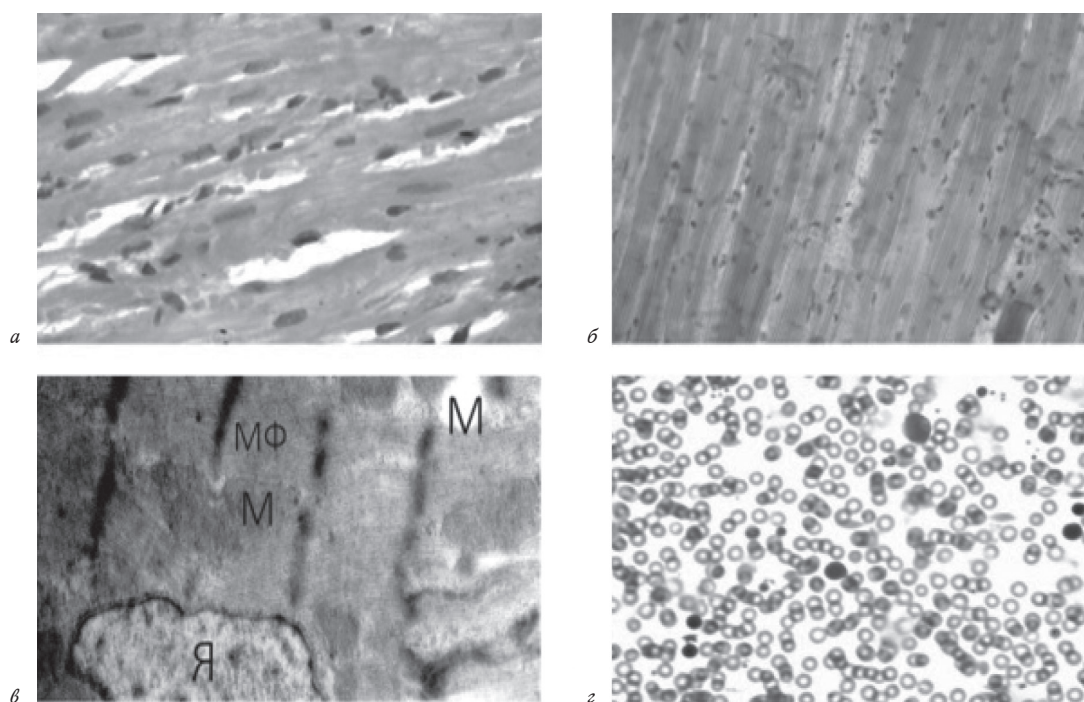


Рис. 1. Морфологические изменения миокарда самцов крыс в условиях гистотоксической гипоксии: *а* – признаки отека миокарда, исчезновение поперечной исчерченности миофибрилл, их волнообразная структура. Окрашивание гематоксилином-эозином. Ув. x 1000; *б* – диффузные темно-серые, местами разволокненные саркомеры миокарда. Окрашивание по Рего. Ув. x 400; *в* – появление остроконечных инвагинатов ядра (Я), кардиомиоцитов (стрелки), отек перинуклеарного пространства, деструкция крист мелких гетерогенных митохондрий (М), накопление электронно-плотных включений в миофибриллах (МФ). Ув. x 18 000; *г* – признаки анемии: гипохромия эритроцитов, выраженный пойкило- и анизоцитоз. Образование «монетных столбиков». Окрашивание по Романовскому – Гимзе. Ув. x 1000

Таким образом, результатом влияния кобальта на сердце животных в эксперименте является развитие кардиомиопатии, что вызывает необходимость проведения своевременной кардиопротекции, что и было сделано в двух других группах.

Проведенное исследование показало, что более выраженную сохранность структуры миокарда имеет при назначении сочетанного комплекса полифенолов винограда и энергокорректора цитофлавина в рамках коррекции гистотоксической гипоксии, чем при назначении только лишь одного концентрата полифенолов винограда. Это объясняется разными механизмами воздействия на окислительный стресс. Полифенолы связывают свободные радикалы, цитофлавин же уменьшает их число за счет включения свободных радикалов в процессы аэробного гликолиза. Таким образом, удается достичь тройного эффекта: уменьшить количество свободных радикалов, получить большее количество АТФ даже в условиях недостаточности субстратов и предотвратить прогрессирование окислительного стресса на ранних стадиях ишемического и гипоксического поврежде-

дения миокарда, что нашло подтверждение в данном исследовании [7, 8].

Морфологические изменения во второй группе крыс, получавших только концентрат полифенолов винограда, несмотря на некоторое улучшение по сравнению с группой без коррекции, характеризовались в первую очередь неравномерным от умеренного до выраженного отеком миокарда. Так, встречались участки тканей, которые находились в состоянии дистрофии и некроза, что проявлялось отсутствием поперечной исчерченности, гомогенизацией цитоплазмы или появлением в ней значительных размеров просветлений, что, как известно, является свидетельством развития дистрофических и преднекротических процессов [1, 4].

Структура миокарда, наблюдаемая в третьей группе самцов крыс с введением цитофлавина после кобальтовой интоксикации, в целом отражала тенденцию к минимализации объемов повреждения, проявляющуюся в виде нормализации структур клеток и волокон мышечной ткани (рис. 2, *а*). Основная масса структурных компонентов миокарда при гистологическом исследова-

нии выглядела достаточно сохранно: отмечалось снижение патологической проницаемости сарколеммы, что проявлялось уменьшением интерстициального отека (поперечная исчерченность присутствовала практически во всех кардиомиоцитах). При окраске по Рего также выявлялись единичные темные ишемизированные саркомеры кардиомиоцитов (рис. 2, б).

Согласно результатам электронной микроскопии кардиомиоциты и эндотелиоциты самцов крыс после 7-дневного введения цитофлавина в сочетании с концентратом полифенолов имели повреждения преимущественно обратимого характера. Эти изменения заключались в неравномерном распределении нуклеарного хроматина, очаговом лизисе митохондриальных крист, при этом большинство митохондрий сохраняли свою нормальную структуру (рис. 2, в). Однако цитопротекторное влияние вышеуказанных антиоксидантов все же не смогло полностью ком-

пенсировать деструктивное влияние мощного гипоксического стресса. Об этом свидетельствует обнаружение кардиомиоцитов, в цитоплазме которых развивался отек и отмечались участки лизиса компонентов миофибрилл. Следует отметить тот факт, что даже в таких клетках встречались довольно крупные митохондрии, которые не имели повреждений структуры. Это по-видимому также объясняется положительным влиянием антиоксидантной коррекции. О неполном компенсации действия стресса свидетельствуют и повреждения компонентов интерстиция, в частности капилляров, а также наблюдавшийся диффузный фиброгенез в интерстиции кардиомиоцитов.

При изучении мазков периферической крови выраженного анизоцитоза не наблюдалось, «монетные столбики» выявлялись редко, что свидетельствовало о нормализации реологических свойств крови (рис. 2, г).

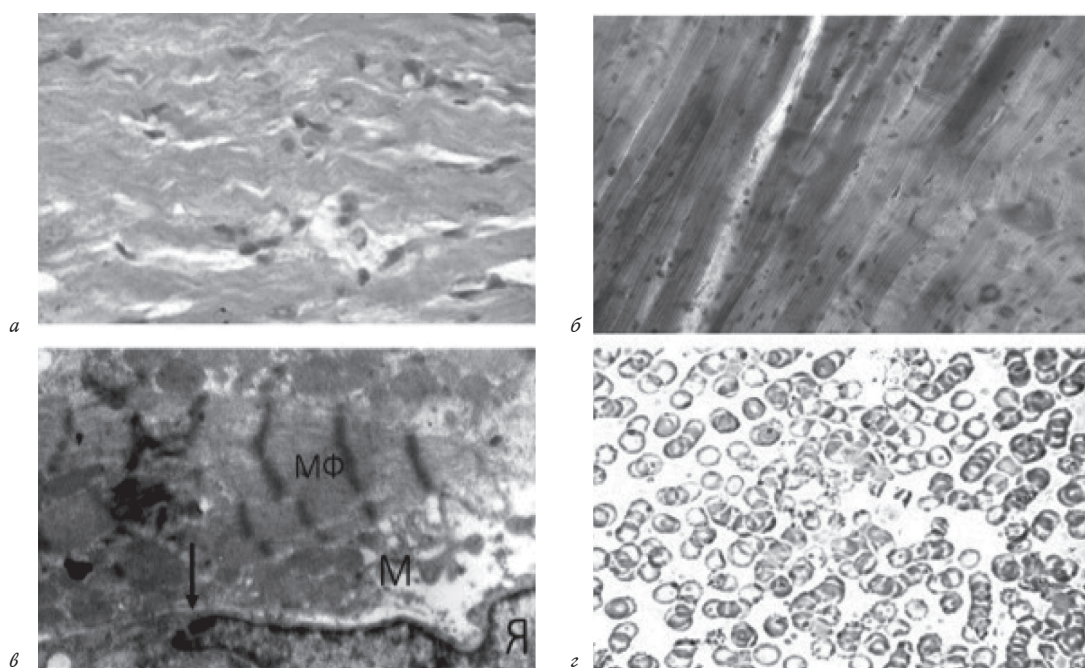


Рис. 2. Морфологические изменения миокарда самцов крыс в условиях гистотоксической гипоксии с последующей коррекцией: а – признаки отека миокарда с сохранением поперечной исчерченности миофибрилл и достаточно четким окрашиванием ядер кардиомиоцитов. Окрашивание гематоксилином-эозином. Ув. х 1000; б – единичные темно-серые саркомеры миокарда на фоне светло-серых практически неизмененных миофибрилл. Окрашивание по Рего. Ув. х 400; в – просветление нуклеоплазмы ядра (Я), появление гигантских митохондрий с плотно упакованными кристами (М), сохранение структуры миофибрилл (МФ). Ув. х 19 000; г – умеренно выраженная гипохромия эритроцитов. Окрашивание по Романовскому – Гимзе. Ув. х 1000

Заключение

Таким образом, экспериментальное введение хлорида кобальта половозрелым самцам крыс за счет развития гистотоксической гипоксии вызывает комплекс реактивно-дистрофических изме-

нений в миокарде, проявляющихся в нарушении ультраструктуры ядер, сарколеммы и мембраны органелл, в частности митохондрий, миофибрилярного аппарата, требующих проведения своевременной кардиопротекции с целью профилактики развития кардиомиопатии.

Применение производных янтарной кислоты в сочетании с полифенолами винограда, продемонстрировавших цитопротекторные свойства, в большей степени способствовало сохранности структуры миокарда крыс в условиях гистотоксической гипоксии по сравнению с введением только растительных полифенолов.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования

Исследование выполнено за счет гранта молодым ученым Государственного Совета Республики Крым.

Литература

1. Заднипрный И.В., Третьякова О.С., Сатаева Т.П. Особенности развития митохондриальной дисфункции при гипоксических состояниях // *International scientific review*. 2016. № 2 (12). С. 249–251.
2. Ямщиков Н.В., Шурыгин С.А., Ямщикова Е.Н. Морфологические изменения миокарда крыс в экспериментальных условиях // *Материалы региональной научно-практической конференции «Вопросы клинической и экспериментальной медицины»*. Чебоксары, 2009, С. 257–258.
3. Buja L.M. The pathobiology of acute coronary syndromes: clinical implications and central role of the mitochondria // *Tex. Heart Inst. J.* 2013. V. 40, № 3. P. 221–228.
4. Заднипрный И.В., Третьякова О.С., Сатаева Т.П. Исследование кардиотоксического действия хлорида кобальта // *Роль инноваций в трансформации современной науки. Сборник статей Международной научно-практической конференции*. Уфа, 2016. С. 149–151.
5. Bruick R.K. Oxygen sensing in the hypoxic response pathway: regulation of the hypoxia-inducible transcription factor // *Genes Dev.* 2003. V. 17. P. 2614–2623.
6. Левченкова О.С., Новиков В.Е. Новые направления поиска лекарственных средств с антигипоксической активностью и мишени для их действия // *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2013. Т. 76. , № 5. С.37–47.
7. Маркевич П.С., Даниленко С.Ю., Янкин А.В. Приоритетные направления использования цитофлавина // *Вестн. Бурят. гос. ун-та*. 2010. № 12. С. 264–267.
8. Юнусов И.А., Зарубина И.В. Энергостабилизирующие эффекты цитофлавина при тяжелой компрессионной травме конечностей // *Психофармакол. биол. наркол.* 2009. Т. 9, № 1–2. С. 2540–2545.
9. Santangelo C., Vari R., Scaccocchio D. et al. Polyphenols, intracellular signalling and inflammation // *Ann. Ist. Super. Snita*. 2007. V. 43, № 4. P. 394–405.
10. Меркулов Г.А. *Курс патолого-гистологической техники*. Л.: Медицина, 1969.

Поступила в редакцию 09.03.2016 г.

Утверждена к печати 15.05.2016 г.

Заднипрный Игорь Владимирович – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой топографической анатомии человека Медицинской академии им. С.И. Георгиевского Крымского федерального университета им. В.И. Вернадского (Республика Крым, г. Симферополь).

Третьякова Ольга Степановна – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой общественного здоровья и здравоохранения Медицинской академии им. С.И. Георгиевского Крымского федерального университета им. В.И. Вернадского (Республика Крым, г. Симферополь).

Кубышкин Анатолий Владимирович – д-р мед. наук, профессор, заместитель директора по научной работе, зав. кафедрой патологической физиологии Медицинской академии им. С.И. Георгиевского Крымского федерального университета им. В.И. Вернадского (Республика Крым, г. Симферополь).

Сатаева Татьяна Павловна (✉) – канд. мед. наук, доцент кафедры медицинской биологии Медицинской академии им. С.И. Георгиевского Крымского федерального университета им. В.И. Вернадского (Республика Крым, г. Симферополь).

✉ Сатаева Татьяна Павловна, e-mail: tanzcool@online.ua

УДК 616.12-008.9:546.73:615.23

DOI 10.20538/1682-0363-2016-3-33-40

For citation: Zadnipyryany I.V., Tretiakova O.S., Kubyshkin A.V., Sataieva T.P. Cardioprotective effect of native antihypoxants in experimental cobalt cardiomyopathy. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2016; 15(3): 33–40

Cardioprotective effect of native antihypoxants in experimental cobalt cardiomyopathy

Zadnipyryany I.V., Tretiakova O.S., Kubyshkin A.V., Sataieva T.P.

Medical Academy named after S.I. Georgievskiy, Crimean Federal University named after V.I. Vernadsky, Simferopol, Republic of Crimea, Russian Federation
5/7 Lenina Bul., Simferopol, Republic of Crimea, 295006

ABSTRACT

The aim of research – the study of cardioprotective properties of antioxidants in terms of histotoxic hypoxia under experimental conditions.

Materials and methods. The study was conducted on 20 adult male Wistar rats divided into 3 experimental groups, which for 7 days were intraperitoneally injected aqueous CoCl₂ solution at a dose of 60 mg/kg. Rats of the first experimental group ($n = 6$) had no administered drug correction, a the second group of animals ($n = 7$) after the cobalt chloride daily injections was administered intragastrically Enoant Premium aqueous solution at a dose of 2.5 ml / kg, along with 0.05 ml of water, the rats the third test group ($n = 7$) after the administration of cobalt chloride were exposed to cytoflavin correction concentrate and grape polyphenols administered simultaneously. Studies of myocardium were conducted using light and electron microscopy.

Results of the research. The result of the cobalt toxic effect on the heart of animals in experiments lead to the development of cardiomyopathy, which required timely cardioprotection. Morphological changes in the second group of rats, despite a slight improvement compared with the group without correction, were characterized, above all, by uneven from mild to severe edema of the myocardium. Structure of myocardium observed in the third group of male rats after cobalt intoxication, generally reflected a tendency to minimization of the extent of the damage, which was manifested in the form of normalization of cell structures and muscle fibers.

Conclusion. The administration of succinic acid derivatives combined with the grape polyphenols demonstrated vivid cytoprotective properties evidenced by mostly preserved myocardium structure in rats exposed to histotoxic hypoxia in comparison to only administration of plant polyphenols group.

Keywords: myocardium, hypoxia, antihypoxants, cobalt, rats, experiment

References

- Zadnipyryany I.V., Tretiakova O.S., Sataieva T.P. *Osobennosti razvitiya mitohondrialnoy disfunktsii pri gipoksicheskikh sostoyaniyakh* [Features of development of mitochondrial dysfunction in hypoxic conditions]. International scientific review, 2016, № 2 (12), pp. 249–251. (in Russian).
- Yamschikov N.V., Shurigin S.A., Yamshikova E.H. *Morfologicheskie izmeneniya miokarda kryis v eksperimentalnykh usloviyakh* [Morphological changes of the myocardium of rats under experimental conditions]. *Materialy regionalnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii "Voprosy klinicheskoy i eksperimentalnoy meditsiny"* – Proceedings of the regional scientific-practical conference "Problems of Clinical and Experimental Medicine". Cheboksary, 2009. Pp. 257–258. (in Russian).
- Buja L.M. The pathobiology of acute coronary syndromes: clinical implications and central role of the mitochondria // *Tex. Heart Inst. J.* 2013. V. 40, № 3. P. 221–228.
- Zadnipyryany I.V., Tretiakova O.S., Sataieva T.P. *Issledovanie kardiotoksicheskogo deystviya blorida kobalta* [Research cardiotoxicity cobalt chloride]. *Rol innovatsiy v transformatsii sovremennoy nauk – The Role of Innovation in the Transformation of Modern Science*. Collection of articles of the International scientific-practical conference. Ufa, 2016, pp. 149–151. (in Russian).
- Bruick R.K. Oxygen sensing in the hypoxic response pathway: regulation of the hypoxia-inducible transcription factor // *Genes Dev.* 2003. V. 17. P. 2614–2623.

6. Levchenkova O.S., Novikov V.E. *Novyie napravleniya poiska lekarstvennykh sredstv s antigipoksicheskoy aktivnostyu i misbeni dlya ih deystviya* [New drugs search direction with antigipoksicheskoy activity and targets for their actions]. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya farmakologiya – Experimental and Clinical Pharmacology*, 2013, vol. 76, no. 5, pp.37–47 (in Russian).
7. Markevich P.S., Danilenko S.Y., Yankin A.V. *Prioritetnyie napravleniya ispolzovaniya tsitoflavina* [Priorities for the use of cytoflavin]. *Vestn. Buryat. gos. un-ta – Herald of Buryat. state. Univ*, 2010, no. 12, pp. 264–267 (in Russian).
8. Yunusov I.A., Zarubina I.V. *Energostabiliziruyuschie efekty Tsitoflavina pri tyazheloy kompressionnoy travme konechnostey* [Energostabiliziruyuschie effects Cytoflavin in severe compression injury of limbs]. *Psibofarmakol. Biol. Narkol. – Psychopharmacol. Biol. Narkol*, 2009, vol. 9, no. 1–2, pp. 2540–2545 (in Russian).
9. Santangelo C., Vari R., Scazzocchio D. et al. Polyphenols, intracellular signalling and inflammation // *Ann. Ist. Super. Snita*. 2007. V. 43, № 4. P. 394–405.
10. Merkulov G.A. *Kurs patologo-gistologicheskoy tehniki* [The course of pathological and histological tehniki]. L., Meditsina Publ., 1969 (in Russian).

Zadniptyany Igor V., Medical Academy named after S.I. Georgievskiy, Crimean Federal University named after V.I. Vernadsky, Simferopol, Republic of Crimea, Russian Federation.

Tretiakova Olga S., Medical Academy named after S.I. Georgievskiy, Crimean Federal University named after V.I. Vernadsky, Simferopol, Republic of Crimea, Russian Federation.

Kubyshkin Anatoliy V., Medical Academy named after S.I. Georgievskiy, Crimean Federal University named after V.I. Vernadsky, Simferopol, Republic of Crimea, Russian Federation.

Sataieva Tatiana P. (✉), Medical Academy named after S.I. Georgievskiy, Crimean Federal University named after V.I. Vernadsky, Simferopol, Republic of Crimea, Russian Federation.

✉ Sataieva Tatiana P., e-mail: tanzcool@online.ua