

5. Быхалов Л. С., Смирнов А. В. Клинико-морфологическая характеристика, медико-социальные параметры лиц с ВИЧ-инфекцией и туберкулезом // Волгоградский научно-медицинский журнал. — 2014. — № 2. — С. 28—30.

6. Быхалов Л. С., Смирнов А. В. Морфологическая характеристика легких у лиц с ВИЧ-инфекцией и туберкулезом на фоне алкогольной зависимости // Медицинский вестник Башкортостана. — 2014. — № 5. — С. 68—70.

7. Быхалов Л. С., Смирнов А. В. Патоморфологические изменения в легких при туберкулезе на разных стадиях ВИЧ-инфекции // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. — 2014. — № 2. — С. 27—30.

8. Ерохин В. В., Лепеха Л. Н., Гедымин Л. Е., Дворковская Л. В. // Клеточная биология легких в норме и при патологии / под ред. В. В. Ерохина, Л. К. Романовой. — М., 2000.

9. Зайратьянс О. В., Гасанов А. Б. Морфология иммунной системы при опийной, каннабиодной и полинаркомании. // Архив патологии 2009. — № 5. — С. 35—40.

10. Пальцев М. А., Кактурский Л. В., Зайратьянс О. В. Патологическая анатомия: национальное руководство. — М. — 2013.

11. Смирнов А. В., Писарев В. Б., Мищенко В. А., Быхалов Л. С., Великородная Ю. И. Структурные особенности легких не половозрелых крыс в условиях длительной

этаноловой интоксикации // Морфологические ведомости. — 2006, № 1—2, прил. № 1. — С. 264—266.

12. Чурина Е. Г., Новицкий В. В., Уразова О. И. и др. Особенности иммунорегуляции у больных фиброзно-кавернозным туберкулезом легких // Медицинская иммунология. — 2011. — Т. 13, № 2—3. — С. 267—272.

13. Kader R., Seedat S., Govender R., et al Hazardous and Harmful use of Alcohol and/or Other Drugs and Health Status Among South African Patients Attending HIV Clinics // AIDS Behav. — 2014. — Vol. 18, № 3. — P. 525—534.

14. Molina P. E., Happel K. I., Zhang P., et al. Focus on: alcohol and the immune system // Alcohol Res Health. — 2010. — Vol. 33, № 1. — P. 97—108.

15. Ranjbar S., Jasenosky L. D., Chow N., Goldfeld A. E. Regulation of Mycobacterium tuberculosis-dependent HIV-1 transcription reveals a new role for NFAT5 in the toll-like receptor pathway // PLoS Pathogens. — 2012. — Vol. 8, № 4.

Контактная информация

Быхалов Леонид Сергеевич — к. м. н., ассистент, докторант кафедры патологической анатомии, Волгоградский государственный медицинский университет, e-mail: leonbyvgd@yandex.ru

УДК 611.127:611.018:576.311.347

ВЛИЯНИЕ ВНУТРИУТРОБНОЙ ГИПОКСИИ НА ГЕТЕРОГЕНИТЕТ МИТОХОНДРИЙ И ПУТИ ЕГО РЕАЛИЗАЦИИ ПРИ АЛЬТЕРАЦИИ ЖЕЛУДОЧКОВОГО МИОКАРДА КРЫС

М. В. Иванченко, И. В. Твердохлеб

Днепропетровская медицинская академия, Украина

Проведенный анализ показал, что гетерогенитет органелл обуславливает специфический ответ митохондрий на гипоксию. Наиболее чувствительными к гипоксии являются высокоэнергетические митохондрии, наименее чувствительными — низкоэнергетические. Интенсивность альтерации и выраженность компенсаторных реакций митохондрий на гипоксию изменяются на этапах онтогенеза и неодинаковы в различных участках желудочков.

Ключевые слова: крысы, миокард, кардиогенез, ультраструктура митохондрий, внутриутробная гипоксия, гетерогенитет.

THE IMPACT OF INTRAUTERINE HYPOXIA ON MITOCHONDRIAL HETEROGENEITY WHICH IS CONTROLLED THROUGH ALTERATIONS IN RAT VENTRICULAR MYOCARDIUM

M. V. Ivanchenko, I. V. Tverdokhle

The aim of the study is to measure the impact of fetal hypoxia on mitochondrial heterogeneity and to identify the ways of controlling heterogeneity in the process of ventricular cardiomyocyte mitochondrial formation. The analysis showed that heterogeneity of organelles causes a specific response to hypoxia. High-energy mitochondria seem to be the most sensitive to hypoxia, while low-energy mitochondria are likely to be less sensitive. The intensity of alterations and the severity of compensatory reactions of mitochondria to hypoxia vary through a series of stages of ontogenesis and are different in various parts of the ventricles.

Key words: rats, myocardium, cardiogenesis, mitochondrial ultrastructure, chronic hypoxia, heterogeneity.

Хроническая внутриутробная гипоксия — это наиболее распространенный повреждающий фактор в системе «мать—плод» [7]. Особенности этиопатогенеза и

клинические проявления внутриутробной гипоксии плода являются актуальными проблемами в перинатальной медицине и экспериментальной биологии во всех

странах мира [1, 9, 12]. Гипоксическое повреждение сердечно-сосудистой системы встречается в 40—70 % случаев [12]. Изменения, возникающие в энергетическом обмене миокарда, приводят к быстрому снижению его сократительной функции, чему способствуют анатомо-физиологические особенности новорожденного [7]. Известным является факт, что обеспечение энергетических потребностей сердца как одного из наиболее энергозависимых органов определяется функционированием митохондриального аппарата (МА). Во многих исследованиях было показано, что митохондрии функционально и структурно неоднородны. В пределах кардиомиоцита (Кмц) они различаются как по своей морфологии, так и по биохимическим свойствам [10]. Последние достижения в области методов изучения органелл также показали, что результатами функционального гетерогенитета митохондрий являются особенность окислительно-восстановительного состояния и мембранного потенциала, генерация митохондриальных активных форм кислорода, кальциевый гомеостаз, апоптоз и старение клетки. Функционирование МА сократительных Кмц основано на гетерогенности митохондрий, которая предусматривает наличие двух основных режимов работы митохондрий, один из которых представлен высокоэнергетическими органеллами в ортодоксальной и конденсированной конфигурациях, а другой — низкоэнергетическими митохондриями [5]. Важными и до сих пор нерешенными остаются вопросы взаимосвязи неоднородности функции и региональной специализации митохондрий, пути реализации гетерогенитета в клетке и степени их зависимости от патологического состояния [11].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Определение влияния внутриутробной гипоксии на гетерогенитет митохондрий и пути его реализации в процессе онтогенетического формирования митохондриального аппарата кардиомиоцитов желудочков.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

При проведении экспериментально-морфологического анализа в качестве объекта исследования были использованы белые беспородные крысы-самки и их потомство на разных этапах пренатального и постнатального онтогенеза. Хроническую пренатальную гипоксию моделировали на беременных самках путем внутрибрюшинного введения 1%-го нитрита натрия с 10-х по 21-е сутки беременности в дозе 5 мг/100 г веса — дозе, вызывающей гипоксию средней степени тяжести [2]. Контрольным животным вводили внутрибрюшинно 1 мл 0,9%-ного физиологического раствора натрия хлорида.

Исследование проведено в соответствии с законодательством Украины (Закон Украины от 15.12.2009 № 1759-VI «О защите животных от жестокого обращения»), правил Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых в экспериментальных исследованиях.

Дальнейшую обработку полученного материала проводили согласно общепринятым методам световой и электронной микроскопии [6]. Анализ ультраструктурных изменений Кмц на этапах постнатального онтогенеза в норме и после воздействия хронической пренатальной гипоксии осуществляли в лаборатории электронной и световой микроскопии кафедры гистологии Днепропетровской медицинской академии с помощью трансмиссионного электронного микроскопа ПЭМ 100-01 («SELMI», Украина) при ускоряющем напряжении 75—85 кВ и первичных увеличениях от 1500 до 80000. На последующих этапах анализ изображений проводили с помощью специализированного программного обеспечения ImageJ v.1,47.

Количественную оценку ультраструктурных изменений проводили путем подсчета доли новообразованных, неизмененных митохондрий, органелл с различной степенью альтерации (обратимо, необратимо поврежденных). Определение достоверности различий между выборками проводили с учетом парного *t*-критерия Стьюдента, а также непараметрического критерия Уилкоксона в случае отсутствия нормального статистического распределения величин. Полученные результаты обрабатывали с помощью лицензионной программы Statistica 6.1.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Выяснение механизма формирования гетерогенитета МА в онтогенетическом аспекте показало, что митохондрии парануклеарной (ПН), межмиофибриллярной (ММФ) и субсарколеммальной (ССМ) зон клетки функционально и структурно неоднородны, что отражается на реакциях митохондрий, которые развиваются в гипоксических условиях. Электронно-микроскопический анализ Кмц крыс на 16-е сутки пренатального онтогенеза показал, что в ССМ зоне среди небольших органелл шаровидной или вытянутой формы с прозрачным матриксом определялись набухшие митохондрии с разрушенными кристами и зонами вымывания матрикса. В некоторых из них во внешней митохондриальной мембране наблюдались трещины. При исследовании митохондрий ПН локализации Кмц определялись поврежденные и неизмененные органеллы. Редко встречались митохондрии с умеренным отеком и просветлением матрикса. В ММФ зоне основная популяция органелл была представлена митохондриями относительно крупного размера, удлинённой формы с хорошо развитыми кристами и умеренно плотным матриксом. Анализ митохондрий экспериментальной группы в сравнении с контрольной группой показал, что в этой зоне сократительного Кмц увеличивалась доля органелл, имеющих шаровидную форму, небольшие размеры и площадь внешней митохондриальной мембраны. Важно отметить, что в данных органеллах площадь поверхности внутренней митохондриальной мембраны, количество и плотность крист значительно превышали аналогич-

ные показатели других митохондрий, которые по ультраструктурному строению соответствуют описанным ранее высокоэнергетическим митохондриям конденсированной конфигурации [5].

В позднем фетальном периоде в условиях гипоксического воздействия продолжались процессы прогрессирующей альтерации ультраструктуры МА, которые были более выраженными в правом желудочке (ПЖ) по сравнению с левым желудочком (ЛЖ) и в пределах стенки уменьшались в последовательности: субэпикардальная — интрамуральная — субэндокардиальная зоны [4]. На 20-е сутки в Кмц интрамуральной зоны ПЖ доля необратимо поврежденных митохондрий составляла $(26,6 \pm 4,9) \%$, обратимо поврежденных и с признаками перенапряжения — $(47,2 \pm 6,2) \%$, новообразованных — $(12,9 \pm 1,8) \%$, неизмененных митохондрий — $(13,3 \pm 2,1) \%$, что достоверно отличалось от значений нормы. Реакции митохондрий характеризовались умеренной деградацией и перенапряжением высокоэнергетических органелл преимущественно ССМ локализации, угнетением процессов образования митохондрий в Кмц. Отмечалось увеличение популяции конденсированных форм высокоэнергетических митохондрий в ММФ зоне и уровня ассоциативности в ПН и ММФ зонах клетки, что отражало активную адаптивную реакцию на гипоксию.

В митохондриях новорожденных крыс, которые развивались в условиях внутриутробной гипоксии, относительно их внутриклеточной локализации и значения в окислительном обмене определялись ранние и прогрессирующие изменения. Ультраструктурное исследование митохондрий показало, что органеллы ПН локализации были представлены низкоэнергетическими митохондриями небольшого размера со светлым матриксом и неупорядоченными кристами. Встречались митохондрии с признаками перенапряжения: умеренным отеком и участками просветления матрикса, редко — с явлениями разрушения крист. В ССМ зоне органеллы имели шарообразную или удлинненную форму и были представлены субпопуляциями низкоэнергетических и ортодоксальными формами высокоэнергетических митохондрий. Органеллы в основном имели прозрачный матрикс, среди них были значительно набухшие митохондрии, органеллы с разрушенными кристами и зонами резкого просветления матрикса, часто во внешней мембране некоторых из них наблюдались трещины и разрывы. Особенности ультраструктуры митохондрий указывали на напряжение энергетического аппарата в этой зоне, а относительная стабильность в характере ассоциирования органелл компенсировала прогрессивное снижение количества крист в митохондриях, поддерживая достаточный уровень энергии для функционирования АТФ-зависимого трансмембранного транспорта. Митохондрии ММФ локализации были относительно большими, с умеренно развитыми кристами и прозрачным матриксом. Среди таких органелл также была доля митохондрий с явлениями отека и вакуолизации, элементами кристолитизиса и зонами резко-

го просветления матрикса (рис. 1). Анализ характера альтерации МА в сократительных Кмц новорожденных показал, что общая доля митохондрий с необратимым повреждением и обратимым повреждением с явлениями перенапряжения была достоверно выше нормы и составляла $(28,6 \pm 6,3) \%$ и $(32,9 \pm 6,7) \%$ в ЛЖ и $(27,1 \pm 6,1) \%$ и $(34,2 \pm 6,8) \%$ в ПЖ соответственно. Ограниченное количество новообразованных органелл $[(5,1 \pm 1,8) \%$ в ЛЖ и $(6,4 \pm 1,9) \%$ в ПЖ] свидетельствовало об угнетении репродукции митохондрий и преобладании деструктивно-дегенеративных процессов в митохондриомах.

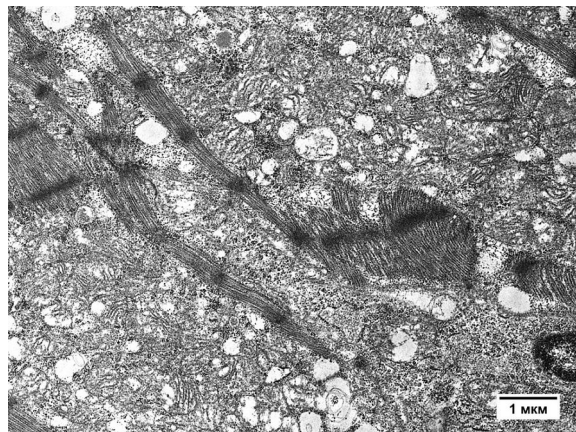


Рис. 1. МА сократительного Кмц ПЖ сердца крысы экспериментальной группы на 1-е сутки постнатального онтогенеза. Электронограмма

Следует отметить, что с 1-х по 3-и сутки после рождения повреждение МА усиливалось, альтерация была наиболее выражена на 3-и сутки в интрамуральной и субэпикардальной зонах ЛЖ [3], ультраструктура органелл характеризовалась полиморфностью изменений. Исследование органелл ПН локализации показало, что митохондрии в основном находились в состоянии умеренного отека, они свободно располагались в гиалоплазме вокруг ядра или местами образовывали скопления органелл, активно контактируя между собой. Вероятно, такая реакция ПН субпопуляции митохондрий связана с тем, что даже в условиях развития гипоксически-ишемических изменений [1] количество контактов в этой зоне клетки сохраняется на достаточном уровне для обеспечения слаженной, полноценной работы митохондрий, которые обеспечивают энергией общеклеточные процессы и механизмы, направленные на поддержание функционирования ядра. ММФ митохондрии имели разный размер, но практически все были в состоянии сильного отека, о чем свидетельствовало выраженное напряжение их внешних мембран (рис. 2).

Дегенерация органелл преимущественно проявлялась в разрыве наружной мембраны и утечке матрикса в гиалоплазму. Количество разрушенных митохондрий было умеренным. Также отмечались признаки распада ассоциаций митохондрий. Изучение ССМ органелл показало, что процессы дегенерации в этой зоне клетки были значительно усилены и преобладали над процессами репродукции.

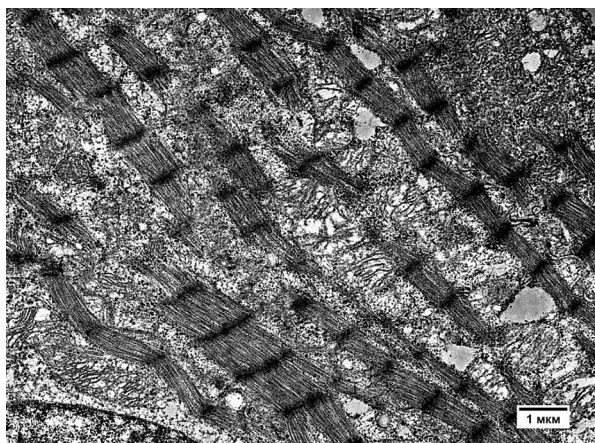


Рис. 2. МА сократительного Кмц ЛЖ сердца крысы экспериментальной группы на 3-и сутки постнатального онтогенеза. Электронограмма

Органеллы находились в состоянии выраженного отека, значительное количество митохондрий имели трещины и разрывы наружной мембраны, утрату матрикса, деструкцию крист. Наблюдалось большое количество лопнувших митохондрий, пустых и сморщенных органелл, в гиалоплазме присутствовали мелкодисперсные аморфные массы. Митохондрии практически не образовывали ассоциаций между собой. Высокоэнергетические митохондрии были наиболее подвержены повреждению, наименее чувствительными были низкоэнергетические органеллы. Перенапряжение или необратимая деструкция ортодоксальных форм высокоэнергетических митохондрий, вероятно, приводили к смещению динамического равновесия между конденсированными формами митохондрий и активной их трансформацией в ортодоксальные конфигурации. Несмотря на более значительное их накопление в пренатальном периоде, на третий день жизни эта субпопуляция органелл практически отсутствовала.

Изучение количественного соотношения митохондрий с разной степенью альтерации в сократительных Кмц на 3-и сутки показало, что доля поврежденных органелл прогрессивно увеличивалась и достоверно превышала норму, а неизменные митохондрии обнаруживались в единичных случаях. Количество необратимо поврежденных митохондрий по сравнению с 1-ми сутками увеличилось на 61,9 % в ЛЖ, на 55,6 % в ПЖ. Их доля составляла $(46,3 \pm 6,8) \%$ от всех митохондрий в ЛЖ и $(42,1 \pm 6,2) \%$ в ПЖ. Обратимо поврежденных митохондрий также становилось больше — $(48,1 \pm 7,3) \%$ в ЛЖ и $(45,3 \pm 7,1) \%$ в ПЖ. Образования новых митохондрий практически не происходило, их доля оставалась на крайне низком уровне: в ЛЖ их количество составляло $(3,2 \pm 1,1) \%$ [в норме $(29,1 \pm 2,7) \%$] и $(5,3 \pm 1,7) \%$ в ПЖ [в норме $(27,1 \pm 2,6) \%$].

Анализ митохондрий Кмц экспериментальной группы на 7-е сутки показал, что на фоне измененных $[(19,6 \pm 5,2) \%$ в ЛЖ и $(15,2 \pm 4,6) \%$ в ПЖ] и разрушенных органелл $[(14,7 \pm 4,8) \%$ в ЛЖ и $(11,3 \pm 3,2) \%$ в ПЖ]

(рис. 3) во всех зонах клетки осуществлялось возрастание доли небольших новообразованных митохондрий с плотным матриксом и плотно упакованными кристами (рис. 4). Органеллы располагались группами в зонах уплотнения гиалоплазмы под сарколеммой и между миофибриллами. Их доля превышала норму в два раза в ЛЖ и составляла $(42,4 \pm 4,7) \%$, несколько меньше в ПЖ в 1,7 раза $[(29,7 \pm 4,4) \%]$. Количество неизменных митохондрий постепенно увеличивалось, но их было все еще в три раза меньше по сравнению с нормой в ЛЖ и в два раза меньше — в ПЖ; преимущественно они были представлены низкоэнергетическими органеллами. Анализ количественного соотношения различных типов митохондрий в экспериментальной группе на 7-й день показал сдвиг в сторону популяции низкоэнергетических митохондрий, причем конденсированных высокоэнергетических митохондрий было крайне мало, хотя их количество становилось несколько выше, чем на 3-й день $[(0,8 \pm 0,4) \%$ в ЛЖ и $(1,9 \pm 0,4) \%$ в ПЖ].

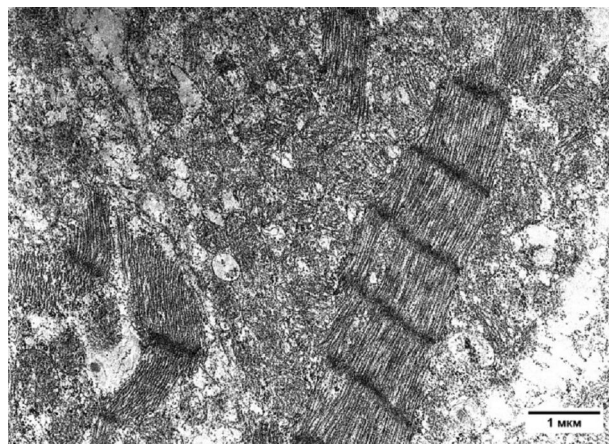


Рис. 3. МА сократительного Кмц ЛЖ сердца крысы экспериментальной группы на 7-е сутки постнатального онтогенеза. Электронограмма

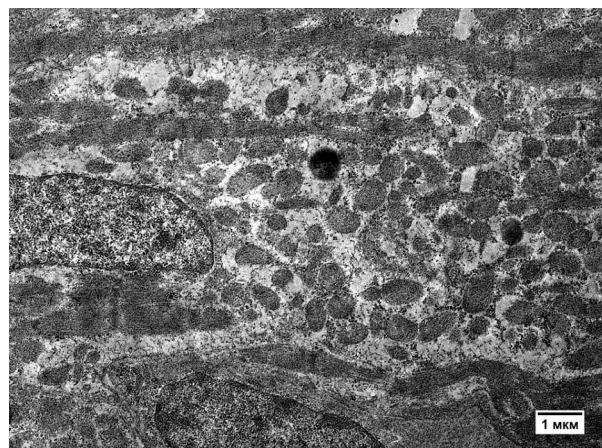


Рис. 4. МА сократительного Кмц ЛЖ сердца крысы экспериментальной группы на 7-е сутки постнатального онтогенеза. Электронограмма

На 14-е сутки в экспериментальной группе процессы объединения митохондрий в единую систему

продолжались. Изучение количественного соотношения митохондрий с различной степенью повреждения и новообразованных органелл показало, что процессы репродукции на этом сроке развития значительно преобладали над процессами деградации, особенно в ЛЖ $[(37,5 \pm 5,2) \%$ новообразованных органелл; в норме $(16,3 \pm 2,4 \%)$]. Новообразованные митохондрии были относительно небольшого размера с умеренной плотностью матрикса и крист. В ПЖ активность образования митохондрий была несколько ниже: здесь доля новообразованных митохондрий составляла $(28,6 \pm 4,3) \%$ [в норме $(15,1 \pm 2,2) \%$]. Количество неизменных митохондрий прогрессивно увеличивалось, но их было все еще меньше, чем в контрольной группе на этом сроке развития. Органеллы были относительно большими, с умеренно развитыми кристами и прозрачным матриксом, среди них нередко обнаруживались митохондрии с явлениями отека и вакуолизации, перенапряжения (рис. 5). Суммарное количество необратимо и обратимо поврежденных митохондрий в ЛЖ составляло $28,9 \%$, в ПЖ $21,5 \%$. Репродукция осуществлялась путем образования преимущественно низкоэнергетических органелл, в отличие от миокарда контрольных животных, где накопление митохондрий проходило за счет популяции высокоэнергетических форм. Это свидетельствовало об относительно неэффективном режиме функционирования митохондрий в группе крыс, которые развивались в условиях внутриутробной гипоксии в пренатальном периоде. В данной группе среди высокоэнергетических органелл встречались их конденсированные формы, хотя их количество было незначительным.

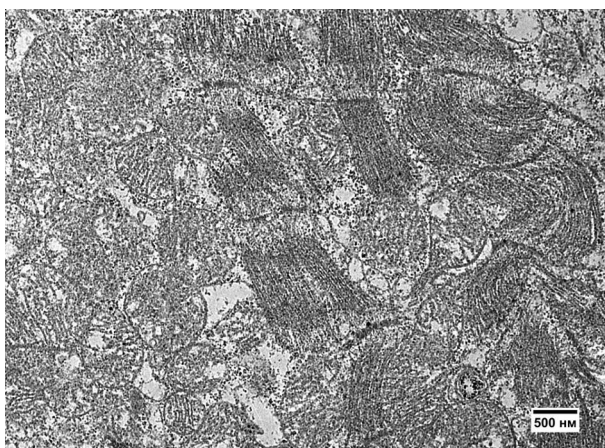


Рис. 5. МА сократительного Кмц ПЖ сердца крысы экспериментальной группы на 14-е сутки постнатального онтогенеза. Электронограмма

С 7-х по 30-е сутки процессы накопления митохондрий активно продолжались. Изучение соотношения различных типов митохондрий на 30-е сутки в экспериментальной группе показало интенсивную репродукцию низкоэнергетических митохондрий, доля которых в ЛЖ составляла $(31,8 \pm 2,5) \%$ [в норме

$(15,4 \pm 0,9) \%$], в ПЖ $(27,4 \pm 1,8) \%$ [в норме $(19,1 \pm 1,2) \%$]. На фоне этого доля высокоэнергетических митохондрий постепенно увеличивалась, причем количество конденсированных высокоэнергетических митохондрий значительно возрастало. Анализ митохондрий зрелого миокарда сократительных Кмц ПЖ и ЛЖ не выявил достоверных различий между экспериментальной и контрольной группами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. На 20-е сутки в Кмц интрамуральной зоны ПЖ доля необратимо поврежденных митохондрий составляет $(26,6 \pm 4,9) \%$, обратимо поврежденных с признаками перенапряжения — $(47,2 \pm 6,2) \%$, новообразованных — $(17,9 \pm 2,1) \%$ митохондрий, неизменных — $(8,3 \pm 2,5) \%$, что достоверно отличается от значений нормы. Реакции митохондрий характеризуются умеренной деструкцией и перенапряжением высокоэнергетических органелл преимущественно ССМ локализации, угнетением процессов образования митохондрий в Кмц, увеличением популяции конденсированных форм высокоэнергетических митохондрий в ММФ зоне, увеличением уровня ассоциативности в ПН и ММФ зонах клетки, отражая активную адаптивную реакцию на гипоксию.

2. Альтерация МА наиболее выражена на 3-и сутки в интрамуральной и субэпикардиальной зонах ЛЖ, где доля необратимо поврежденных митохондрий составляет $(46,3 \pm 6,8) \%$, обратимо поврежденных и с явлениями перенапряжения — $(48,1 \pm 7,3) \%$, что статистически весомерно превышает показатели контрольной группы, а уровень новообразованных и неизменных митохондрий достоверно ниже нормы и составляет соответственно $(3,2 \pm 1,1) \%$ и $(2,4 \pm 0,9) \%$. С 7-х суток и в течение одного месяца происходит активизация адаптивных механизмов путем репродукции и активного накопления низкоэнергетических форм митохондрий, что приводит к относительно неэффективному режиму функционирования МА.

3. Гетерогенитет органелл обуславливает специфический ответ митохондрий на гипоксию. Наиболее чувствительны к ней высокоэнергетические митохондрии, наименее чувствительны — низкоэнергетические. Перенапряжение или необратимая деструкция ортодоксальных форм высокоэнергетических митохондрий приводят к смещению динамического равновесия с конденсированными формами митохондрий и активной трансформацией последних в ортодоксальные конфигурации, что отражает степень компенсации гипоксического повреждения. Напротив, увеличение доли конденсированных форм является проявлением активного адаптивного процесса. Истощение резерва конденсированных высокоэнергетических митохондрий на фоне деструкции ортодоксальных органелл, повреждения комплексов низкоэнергетических митохондрий и низкая репродукция органелл характеризуют дезадаптивное состояние в клетке.

ЛИТЕРАТУРА

1. Заднипрный И. В. Морфофункциональные изменения при перинатальной гипоксии и возможные пути их коррекции / И. В. Заднипрный, Т. П. Сатаева // Таврический медико-биологический вестник. — 2013. — Т. 16, № 1. — С. 252—256.
2. Иваницкая Н. Ф. Методика получения разных стадий гемической гипоксии у крыс введением нитрита натрия // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. — 1976. — № 3. — С. 69—71.
3. Іванченко М. В. Вплив внутрішньоутробної гіпоксії на формування мітохондріального апарату кардіоміоцитів шлуночків щурів протягом першого тижня постнатального онтогенезу // Світ медицини та біології. — 2014. — № 1 (43). — С. 122—126.
4. Іванченко М. В. Кількісна ультраструктурна характеристика перебудов мітохондріального апарату скоротливих кардіоміоцитів шлуночків у пренатальному онтогенезі за умов хронічної гіпоксії // Патологія. — 2013. — № 3. — С. 66—70.
5. Твердохлеб И. В. Гетерогенность митохондриального аппарата миокарда и механизмы ее формирования в раннем онтогенезе крыс // Цитология и генетика. — 1998. — Т. 32, № 2. — С. 8—12.
6. Уикли Б. Электронная микроскопия для начинающих / Пер. с англ. — М.: Мир, 1975. — 178 с.
7. Шейбак Л. Н. Влияние фактора гипоксии на сердце новорожденного // Медицинские новости. — 2008. — № 2. — С. 18—22.

8. Developmental programming of cardiovascular dysfunction by prenatal hypoxia and oxidative stress / D. A. Giussani, E. J. Camm, Y. Niu, et al. // Plo. S. One. — 2012. — Vol. 7, № 2. — P. 310—317.
9. Hutter D., et al. Causes and mechanisms of intrauterine hypoxia and its impact on the fetal cardiovascular system / D. Hutter, J. Kingdom, E. Jaeggi // Int. J. Pediatr. — 2010. — Vol. 19. — URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2963133>.
10. Kuznetsov A. V. Heterogeneity of mitochondria and mitochondrial function within cells as another level of mitochondrial complexity / A. V. Kuznetsov, R. Margreiter // Int. J. Mol. Sci. — 2009. — Vol. 10 — P. 1911—1929.
11. Standardized Bioenergetic Profiling of Adult Mouse Cardiomyocytes / R. D. Readnower, R. E. Brainard, B. G. Hill, et al. // Physiol. Genomics. — 2012. — Vol. 44, № 24. — P. 1208—1213.
12. Tong W. Maternal hypoxia alters matrix metalloproteinase expression patterns and causes cardiac remodeling in fetal and neonatal rats / W. Tong, Q. Xue, Y. Li, L. Zhang // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. — 2011. — Vol. 301, № 5. — P. 2113—2121.

Контактная информация

Твердохлеб Игорь Владимирович — д. м. н., профессор, зав. кафедрой гистологии, Днепропетровская медицинская академия, Украина, e-mail: ivt@dsma.dp.ua

УДК 616.12+615

ДВОЙНАЯ АНТИТРОМБОЦИТАРНАЯ ТЕРАПИЯ У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ: ВЫБОР ПРЕПАРАТОВ

Р. Л. Шамраев, Ю. М. Лопатин

*Волгоградский государственный медицинский университет,
кафедра кардиологии с функциональной диагностикой ФУВ*

В статье представлены основные подходы к показаниям двойной антитромбоцитарной терапии, которая является на сегодняшний день наиболее приемлемым способом лечения острого коронарного синдрома (ОКС), описаны ее преимущества и недостатки, используемые лекарственные препараты.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, неинвазивная терапия, двойная антитромбоцитарная терапия, ацетилсалициловая кислота, клопидогрел.

DUAL ANTIPLATELET THERAPY IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME: CHOOSING THE BEST THERAPY

R. L. Shamraev, Yu. M. Lopatin

The main indications for dual antiplatelet therapy which is by far the most adequate method of treating acute coronary syndrome (ACS) are described in the article. The article focuses on the advantages and disadvantages of dual antiplatelet therapy as well as the choice of antiplatelet drugs.

Key words: acute coronary syndrome, non-invasive therapy, dual antiplatelet therapy, aspirin, clopidogrel.

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), заболевания сердечно-сосудистой системы занимают ведущее место в структуре летальности населения промышленно развитых стран [1]. При этом наибольшее значение имеет ишемическая болезнь сер-

дца (ИБС). К настоящему времени известен ряд патогенетических механизмов формирования атеросклеротической бляшки: дислипидемия, генетическая предрасположенность, артериальная гипертензия, ожирение, сахарный диабет, табакокурение и др. [2]. Атероскле-