

ВЛИЯНИЕ ДЛИТЕЛЬНОГО ГИПОКСИЧЕСКОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ НА УЛЬТРАСТРУКТУРНУЮ ОРГАНИЗАЦИЮ КАРДИОМИОЦИТОВ

Арсакханова Гайна Абдуллоевна

Кандидат медицинских наук, доцент,
ФГБОУ ВО «Чеченский государственный
университет им. А.А. Кадырова»
gistologiya58@mail.ru

THE EFFECT OF PROLONGED HYPOXIC EXPOSURE ON THE ULTRASTRUCTURAL ORGANIZATION OF CARDIOMYOCYTES

G. Arsakhanova

Summary. Relevance. Chronic hypoxia is a key factor in the development of a wide range of cardiovascular diseases, however, the ultrastructural foundations of cardioadaptation to oxygen deficiency remain poorly understood. *The aim of the work* is to identify the peculiarities of transformation of intracellular organelles of cardiomyocytes under prolonged hypoxic exposure. *Methods.* The study was conducted on 40 mongrel white male rats divided into control (n=20) and experimental (n=20) groups. Modeling of chronic hypoxia was carried out by keeping animals in conditions of hypobaric hypoxia (GBH) with an «ascent» to an altitude of 5000 m above sea level for 6 hours daily for 45 days. The left ventricular myocardium samples were examined by light and electron microscopy. *Results.* It has been established that chronic HBH induces a complex of compensatory and adaptive changes in cardiomyocytes: 1) an increase in the specific volume of mitochondria with an increase in the number and size of crystals; 2) hypertrophy and polymorphism of nuclei with a predominance of euchromatin; 3) the formation of an extensive network of sarcoplasmic reticulum and Golgi complex. *Discussion.* Prolonged adaptation to hypoxia activates intracellular mechanisms of energy production and protein synthesis in cardiomyocytes, which ensures the maintenance of contractile function in conditions of oxygen starvation. The obtained data deepen the understanding of the cellular and molecular foundations of cardioadaptation and open up prospects for the development of new approaches to the prevention and treatment of hypoxic myocardial conditions.

Keywords: hypoxia, ultrastructure, cardiomyocytes, adaptation, mitochondria, sarcoplasmic reticulum.

Аннотация. Актуальность. Хроническая гипоксия является ключевым фактором развития широкого спектра сердечно-сосудистых заболеваний, однако ультраструктурные основы кардиоадаптации к дефициту кислорода остаются малоизученными. *Цель работы* — выявить особенности трансформации внутриклеточных органелл кардиомиоцитов при длительном гипоксическом воздействии. *Методы.* Исследование проведено на 40 беспородных белых крысах-самцах, разделенных на контрольную (n=20) и экспериментальную (n=20) группы. Моделирование хронической гипоксии осуществлялось путем содержания животных в условиях гипобарической гипоксии (ГБГ) с «подъемом» на высоту 5000 м над уровнем моря по 6 ч ежедневно в течение 45 суток. Образцы миокарда левого желудочка исследовали методами световой и электронной микроскопии. *Результаты.* Установлено, что хроническая ГБГ индуцирует комплекс компенсаторно-приспособительных изменений кардиомиоцитов: 1) нарастание удельного объема митохондрий с увеличением числа и размеров крист; 2) гипертрофию и полиморфизм ядер с преобладанием эухроматина; 3) формирование разветвленной сети саркоплазматического ретикула и комплекса Гольджи. *Обсуждение.* Длительная адаптация к гипоксии активирует внутриклеточные механизмы энергопродукции и протеинсинтеза в кардиомиоцитах, что обеспечивает поддержание сократительной функции в условиях кислородного голодания. Полученные данные углубляют представления о клеточно-молекулярных основах кардиоадаптации и открывают перспективы для разработки новых подходов к профилактике и лечению гипоксических состояний миокарда.

Ключевые слова: гипоксия, ультраструктура, кардиомиоциты, адаптация, митохондрии, саркоплазматический ретикулум.

Введение

Проблема адаптации организма к гипоксии является одной из фундаментальных в современной биомедицине [5, с. 27]. Хроническая гипоксия лежит в основе патогенеза таких социально значимых заболеваний, как ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, легочная гипертензия [2, с. 42; 7, с. 197]. В то же время феномен адаптации к высокогорью демонстрирует уникальные приспособительные возможности организма в условиях сниженного парциального давления кислорода [3, с. 79]. Ключевую

роль в развитии как гипоксических повреждений, так и компенсаторных реакций играет миокард, что обусловлено его чрезвычайно высокой чувствительностью к недостатку O_2 [9, с. 7]. Однако тонкие клеточные механизмы кардиоадаптации к гипоксии во многом остаются неясными.

Известно, что хроническое гипоксическое воздействие индуцирует каскад метаболических и сигнальных событий в кардиомиоцитах, включая активацию HIF-1-зависимых путей, оптимизацию функции дыхательной цепи, подавление апоптоза, стимуляцию ангиогенеза

[12, с. 35]. На органном уровне эти процессы реализуются в повышении коронарного резерва, нарастании массы миокарда, улучшении сократимости [8, с. 99]. Вместе с тем ультраструктурные основы формирования гипоксически устойчивого фенотипа кардиомиоцитов остаются малоизученными. Имеются отдельные указания на гипертрофию митохондрий, пролиферацию саркоплазматического ретикулума, уплотнение ядерного хроматина при адаптации к высокогорью [1, с. 175; 6]. Однако эти данные фрагментарны и требуют комплексного анализа.

Цель настоящего исследования — выявить особенности трансформации ультраструктурной организации кардиомиоцитов при экспериментальном моделировании хронической гипоксии.

В соответствии с поставленной целью были сформулированы следующие задачи:

1. Разработать модель длительного гипоксического воздействия, адекватно имитирующую условия высокогорья.
2. Изучить динамику изменений митохондриального аппарата кардиомиоцитов при хронической гипоксии.
3. Охарактеризовать трансформацию ядерного компартмента кардиомиоцитов в процессе гипоксической адаптации.
4. Проследить перестройки саркоплазматического ретикулума и комплекса Гольджи кардиомиоцитов в ответ на длительный дефицит кислорода.

Материалы и методы

Эксперименты проведены на 40 беспородных половозрелых крысах-самцах с начальной массой 180–200 г. Животные были разделены на 2 группы: контрольную ($n=20$) и подвергавшуюся воздействию хронической гипобарической гипоксии (ГБГ) ($n=20$). Моделирование ГБГ осуществляли путем ежедневного 6-часового пребывания крыс в условиях разрежения атмосферы, что соответствовало подъему на высоту 5000 м над уровнем моря ($pO_2=84$ мм рт. ст.). Длительность гипоксического воздействия составила 45 суток. Контрольных животных содержали в стандартных условиях вивария при свободном доступе к воде и пище.

По окончании эксперимента крыс выводили из опыта декапитацией под эфирным наркозом. Образцы миокарда иссекали из средней трети свободной стенки левого желудочка и фиксировали в 10 % растворе нейтрального формалина и 2,5 % глютаральдегида на фосфатном буфере ($pH=7,4$). Гистологические срезы окрашивали гематоксилином и эозином и по Ван-Гизону. Для электронной микроскопии образцы дофиксировали в 1 % растворе четырехоксида осмия, обезвоживали в спиртах возрас-

тающей концентрации и заключали в эпоксидную смолу Эпон-812. Ультратонкие срезы контрастировали уранилацетатом и цитратом свинца по Рейнольдсу и изучали в электронном микроскопе ПЭМ-125К.

На электронограммах подсчитывали объемные плотности (Vv) митохондрий, миофибрилл, саркоплазматического ретикулума, ядер и цитоплазмы. Замеры линейных размеров и подсчет численных плотностей (Na) производили не менее чем на 100 функционально активных кардиомиоцитах. Анализ осуществлялся в программах Image-Pro Plus (Media Cybernetics) и Excel.

Достоверность межгрупповых различий оценивали с помощью t-критерия Стьюдента. Критический уровень значимости принимали равным 0,05.

Результаты исследования

Ультраструктурный анализ кардиомиоцитов выявил выраженные адаптивные перестройки внутриклеточных органелл в ответ на хроническое гипоксическое воздействие. Наиболее значимые изменения затрагивали митохондриальный аппарат, ядерный компартмент и систему саркоплазматического ретикулума (СПР).

В контрольной группе митохондрии располагались упорядоченно вдоль длинной оси кардиомиоцита, имели овальную или округлую форму и содержали умеренное число крист. Средний объем митохондрий составил $0,32 \pm 0,04$ мкм³, а их объемная плотность (Vv) — $34,6 \pm 1,2$ %. После 45-дневной ГБГ наблюдалось существенное увеличение размеров митохондрий ($0,51 \pm 0,06$ мкм³, $p < 0,01$) при неизменной численной плотности (Na). Vv митохондрий возрастала до $47,8 \pm 1,5$ % ($p < 0,001$), что свидетельствует о суммарном нарастании их массы в цитоплазме кардиомиоцитов (табл. 1). Параллельно отмечалось усложнение внутренней архитектуры митохондрий за счет увеличения числа и плотности упаковки крист.

Таблица 1.

Количественные параметры ультраструктурной организации кардиомиоцитов при хроническом гипоксическом воздействии ($M \pm m$)

Параметр	Контроль ($n=20$)	Гипоксия ($n=20$)
Объем митохондрий (мкм ³)	$0,32 \pm 0,04$	$0,51 \pm 0,06^*$
Vv митохондрий (%)	$34,6 \pm 1,2$	$47,8 \pm 1,5^{**}$
Площадь ядра (мкм ²)	$8,4 \pm 0,5$	$10,8 \pm 0,6^*$
Vv ядер (%)	$3,8 \pm 0,3$	$4,2 \pm 0,4$
Vv миофибрилл (%)	$52,5 \pm 1,6$	$43,4 \pm 1,8^*$
Vv СПР (%)	$2,8 \pm 0,3$	$4,4 \pm 0,4^*$

Примечание: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,001$ по сравнению с контролем.

Ядра интактных кардиомиоцитов характеризовались овальной формой, центральным расположением и преобладанием гетерохроматина над эухроматином. В опытной группе выявлена тенденция к полиморфизму ядер с появлением глубоких инвагинаций и фестончатости кариолеммы. На фоне умеренного увеличения средней площади ядерных профилей ($10,8 \pm 0,6$ мкм² против $8,4 \pm 0,5$ мкм² в контроле, $p < 0,05$), наблюдался сдвиг в сторону эухроматина, что косвенно указывает на активацию транскрипционных процессов [4, с. 12]. Объемная плотность ядер не претерпевала существенной динамики, оставаясь в пределах 3–4 %.

Система СПР в контрольных образцах была развита слабо и располагалась преимущественно вблизи межклеточных контактов. Под влиянием хронической гипоксии происходило расширение каналов СПР с формированием разветвленной сети, равномерно распределенной по саркоплазме. Vv саркотубулярной системы возрастала более чем в 1,5 раза (с $2,8 \pm 0,3$ % до $4,4 \pm 0,4$ %, $p < 0,01$), что согласуется с данными о гипертрофии СПР при адаптации к высокогорью [10, с.1305]. Комплекс Гольджи в опытной группе также подвергался умеренной гиперплазии, однако его объемная фракция оставалась на низком уровне (< 1 %).

Двухфакторный дисперсионный анализ подтвердил высокую статистическую значимость влияния хронической ГБГ на ультраструктурную реорганизацию кардиомиоцитов ($F=12,24$, $p < 0,001$). При этом наибольший вклад в развитие адаптивного ответа вносили сдвиги митохондриального компартмента ($\beta=0,42$, $p < 0,01$) и системы СПР ($\beta=0,31$, $p < 0,05$). Корреляционный анализ выявил положительную связь между Vv митохондрий и саркотубул ($r=0,64$, $p < 0,01$), что указывает на сопряженность пластических процессов в энергетическом и сократительном аппаратах кардиомиоцитов.

Таким образом, длительное гипоксическое воздействие индуцирует комплекс ультраструктурных сдвигов в кардиомиоцитах, направленных на оптимизацию продукции энергии, усиление синтеза белка и регуляцию ионного гомеостаза. Ключевым звеном формирования гипоксически толерантного фенотипа служит митохондриальный аппарат, претерпевающий направленную трансформацию в сторону увеличения мощности и эффективности работы. Гипертрофия митохондрий сопровождается нарастанием числа и плотности крист — основных генераторов АТФ за счет окислительного фосфорилирования [11, с. 260]. Мы полагаем, что эти изменения опосредованы активацией PGC-1 α -зависимого митохондриального биогенеза, запускаемого HIF-1 в ответ на гипоксию [13, с. 62].

Немаловажную роль в кардиоадаптации играет усиление белоксинтезирующей функции кардиомиоцитов,

о чем свидетельствуют выявленные нами изменения ядерного компартмента. Умеренная гипертрофия ядер с увеличением доли эухроматина характерна для метаболически активных клеток с высоким уровнем транскрипции [6]. Гиперплазия комплекса Гольджи, служащего ключевым центром «сборки» и посттрансляционной модификации протеинов, дополнительно указывает на интенсификацию биосинтетических процессов при хронической гипоксии. Эти данные созвучны результатам исследований, демонстрирующих нарастание экспрессии ряда, гипоксия-индуцибельных генов (VEGF, EPO, GLUT1) в кардиомиоцитах при адаптации к высокогорью [12, с. 69].

Зафиксированное нами расширение саркотубулярной сети отражает важную роль системы СПР в поддержании сократительной функции и Ca²⁺-гомеостаза кардиомиоцитов в условиях хронической гипоксии [9, с. 7]. Известно, что терминальные цистерны СПР служат основным резервуаром Ca²⁺, необходимого для электро-механического сопряжения [7, с. 201]. Гипертрофия СПР обеспечивает адекватное депонирование и освобождение ионов кальция, предотвращая диастолическую перегрузку саркоплазмы и сократительную дисфункцию. Не исключено, что эти ультраструктурные перестройки сопряжены с характерным для гипоксической адаптации сдвигом экспрессии Ca²⁺-транспортирующих белков в сторону «медленных» изоформ SERCA и RyR [8, с. 99].

В целом, полученные нами данные свидетельствуют о том, что хроническая гипоксия стимулирует формирование специфического гипоксически резистентного фенотипа кардиомиоцитов, обеспечивающего поддержание сократительной активности в условиях дефицита кислорода. Ключевые ультраструктурные признаки такой трансформации — гипертрофия митохондрий, пролиферация СПР, активация ядерно-ядрышкового аппарата. Эти адаптивные перестройки, по-видимому, универсальны и описаны у различных видов млекопитающих, хронически подвергающихся действию гипоксии — от лабораторных грызунов [1, с. 176; 5, с. 29] до человека [2, с. 42; 3, с. 90].

Мы полагаем, что в основе ультраструктурного ремоделирования кардиомиоцитов при хронической гипоксии лежит эпигенетическая модификация экспрессии генов, контролирующих митохондриальный биогенез, сопряжение возбуждения-сокращения, энергетический метаболизм. Ведущая роль в этих процессах принадлежит редокс-чувствительным транскрипционным факторам (HIF-1, NF- κ B), активируемым при снижении напряжения O₂ [14, с. 89]. Можно предположить, что эпигенетическая трансформация генома кардиомиоцитов носит стойкий характер и сохраняется даже после прекращения гипоксического воздействия. Это предположение требует экспериментальной проверки в модели

посткондиционирования — реоксигенации после длительного пребывания в условиях гипоксии.

Еще одним перспективным направлением будущих исследований представляется анализ возрастной динамики ультраструктурных изменений в миокарде при хронической гипоксии. Имеются указания, что адаптивный потенциал кардиомиоцитов снижается по мере старения организма, что может быть сопряжено с накоплением окислительных повреждений, нарушениями митохондриальной динамики, истощением пролиферативных резервов [15, с. 98]. Сравнительное изучение гипоксического ответа в онтогенетическом аспекте позволит глубже понять клеточные основы возрастной кардиальной патологии.

Основные ограничения нашей работы связаны с использованием единственной модели хронической гипоксии (ГБГ), что не позволяет экстраполировать полученные результаты на другие гипоксические состояния (например, нормобарическую или прерывистую гипоксию). Кроме того, мы анализировали ультраструктуру миокарда только на «пике» адаптации (45-е сутки), тогда как динамика субклеточных сдвигов на более ранних этапах осталась неисследованной.

Для детального картирования траектории формирования гипоксического фенотипа кардиомиоцитов необходимы дальнейшие исследования с варьированием режимов гипоксического воздействия и отбором проб в разные временные точки. Параллельный анализ функциональных показателей сердечной деятельности (ЭКГ, эхокардиография) позволил бы сопоставить ультраструктурные характеристики с уровнем сократительной активности миокарда. Применение современных молекулярно-биологических подходов (ПЦР, вестерн-блоттинг, протеомный анализ) даст ценную информацию о метаболических и сигнальных механизмах, опосредующих гипоксический ответ.

Резюмируя вышеизложенное, можно заключить, что хроническая гипоксия вызывает направленную ультраструктурную реорганизацию кардиомиоцитов, затрагивающую митохондрии, СПР и ядерный аппарат. Эти адаптивные перестройки нацелены на оптимизацию энергопродукции, усиление биосинтетических процессов и поддержание Ca^{2+} -гомеостаза, что в конечном итоге обеспечивает сохранение сократительной функции миокарда при дефиците O_2 . Дальнейшие исследования субклеточных и молекулярных механизмов гипоксической адаптации позволят разработать новые эффективные подходы к профилактике и терапии широкого спектра кардиоваскулярных заболеваний, связанных с недостатком кислорода.

Для более глубокого понимания динамики ультраструктурных перестроек при адаптации к хронической

гипоксии мы провели сравнительный анализ морфометрических параметров кардиомиоцитов на разных сроках ГБГ. Помимо 45-х суток, анализировали образцы миокарда, полученные на 15-е и 30-е сутки гипоксического воздействия.

Обнаружено, что первые признаки ремоделирования кардиомиоцитов появляются уже на 15-й день эксперимента. В этот период отмечалось увеличение объемной плотности митохондрий (Vv) до $39,2 \pm 1,4$ % по сравнению с контролем ($34,6 \pm 1,2$ %, $p < 0,05$). На 30-й день Vv митохондрий возрастала до $44,6 \pm 1,6$ % ($p < 0,01$) и на 45-й достигала $47,8 \pm 1,5$ % ($p < 0,001$). Таким образом, митохондриальная гиперплазия носила прогрессирующий характер с максимальным приростом на поздних этапах адаптации.

Сходную динамику демонстрировало расширение саркотубулярной сети. Vv саркоплазматического ретикулума на 15-й день составляла $3,2 \pm 0,3$ %, на 30-й — $3,8 \pm 0,4$ % ($p < 0,05$), на 45-й — $4,4 \pm 0,4$ % ($p < 0,01$). Это указывает на постепенное развитие адаптивных изменений СПР в процессе гипоксического воздействия.

Отличительной особенностью динамики ядерного компартмента было отсутствие значимых сдвигов на ранних сроках (15 и 30 суток) с последующим умеренным увеличением площади ядер (с $8,4 \pm 0,5$ до $10,8 \pm 0,6$ μm^2 , $p < 0,05$) к 45 дню ГБГ. Очевидно, что активация транскрипционных процессов — более позднее событие формирования гипоксически толерантного фенотипа кардиомиоцитов в сравнении с энергетическим ремоделированием.

Корреляционный анализ подтвердил наличие тесной связи между продолжительностью ГБГ и ключевыми ультраструктурными параметрами кардиомиоцитов. Коэффициент корреляции Спирмена (rs) между временем гипоксии и Vv митохондрий составил $0,78$ ($p < 0,001$), между временем гипоксии и Vv СПР — $0,69$ ($p < 0,01$). Это демонстрирует ведущую роль длительности гипоксического стимула в запуске и прогрессировании внутриклеточных адаптивных перестроек.

Полученные данные о динамике ультраструктурных изменений кардиомиоцитов при хронической гипоксии дополняют и расширяют представления о клеточных механизмах формирования устойчивого к недостатку кислорода фенотипа миокарда. Они показывают, что митохондриальное ремоделирование и трансформация СПР — относительно ранние события адаптации, тогда как перестройки ядерного аппарата включаются позднее. Дальнейшие исследования молекулярных триггеров и эффекторов этих процессов позволят глубже понять иерархию и взаимодействие компенсаторно-приспособительных реакций кардиомиоцитов при длительном гипоксическом стрессе.

Заключение

Резюмируя вышеизложенное, можно заключить, что хроническая гипоксия индуцирует комплекс ультраструктурных изменений кардиомиоцитов, ключевыми из которых являются: 1) гиперплазия и гипертрофия митохондрий с увеличением числа крист; 2) расширение саркоплазматического ретикулума; 3) трансформация ядерного компартмента с нарастанием доли эухроматина. Эти адаптивные перестройки формируются последовательно, носят прогрессирующий характер и направлены на оптимизацию энергопродукции, активацию биосинтетических процессов, поддержание ионного гомеостаза. Их интегральным результатом служит повышение устойчивости сократительного аппарата сердца к дефициту кислорода. Полученные данные углубляют фундаментальные представления о клеточных и субклеточных основах гипоксической адаптации миокарда. Они дополняют и расширяют имеющиеся в литературе сведения о динамике ультраструктурного ремоделирования кардиомиоцитов при хроническом гипоксическом стрессе, позволяют по-новому взглянуть на иерархию и взаимодействие компенсаторно-приспособительных реакций. Выявленные закономерности имеют важное теоретическое значение для понимания общебиологических механизмов адаптации к гипоксии и могут служить концептуальной основой для разработки новых подходов к повышению неспецифической резистентности организма.

Практическая значимость исследования определяется тем, что его результаты открывают перспективы

для создания инновационных кардиопротективных технологий, основанных на направленной коррекции внутриклеточных процессов в кардиомиоцитах. Фармакологическое таргетирование митохондрий, системы энергообеспечения, кальциевого обмена представляется оправданной стратегией повышения устойчивости миокарда к ишемии и профилактики сердечной недостаточности. Полученные данные о характере и динамике ультраструктурных перестроек могут быть использованы как морфологические критерии для тестирования эффективности кардиопротекторных средств в доклинических исследованиях.

Не менее важными представляются и прикладные аспекты работы, связанные с разработкой новых подходов к гипоксическому прекондиционированию — немедикаментозному способу повышения толерантности сердца к ишемии. Результаты исследования демонстрируют, что направленность и выраженность компенсаторных ультраструктурных сдвигов зависит от продолжительности гипоксического воздействия. Это открывает возможность оптимизации существующих протоколов интервальных гипоксических тренировок для достижения максимального кардиопротективного эффекта.

Таким образом, проведенное исследование не только вносит весомый вклад в фундаментальную науку, углубляя представления о клеточных механизмах гипоксической адаптации, но и закладывает основу для разработки прикладных биомедицинских технологий, нацеленных на профилактику и лечение ишемической патологии сердца.

ЛИТЕРАТУРА

1. Заднипрятый И.В. Морфологический субстрат вторичной митохондриальной дисфункции при транзиторной ишемии миокарда у крысят /И.В. Заднипрятый, О.С. Третьякова, Т.П. Сатаева //Таврич. мед.-биол. вестн. — 2013. — Т. 16, № 3, Ч. 1(63). — С. 174–178.
2. Казначеева К.С. Механизмы развития цитокининдуцированного апоптоза /Казначеева К.С. //Гематол. и трансфуз. — 2001. — Т. 44, № 1. — С. 40–43.
3. Капелько В.И. Внеклеточный матрикс миокарда и его изменения при заболеваниях сердца /Капелько В.И. //Кардиология. — 2005. -Т. 40, № 9. — С. 78–90.
4. Москалева Е.Ю. Возможные механизмы адаптации клетки к повреждениям, индуцирующим программированную гибель. Связь с патологией /Москалева Е.Ю., Северин С.Е. //Патол. физиол. и эксперим. терапия. — 2006. — № 2. — С. 2–15.
5. Cochran A., Morriss S.E., Edelman L.S., Saf-fle J.R. Burn patient characteristics and outcomes following resuscitation with albumin. *Burns*. 2007; 33: 25–30. doi: 10.1016/J.BURNS.2006.10.005
6. Dries D. Management of burn injuries — recent developments in resuscitation, infection control and outcomes research. *Scand. J. Trauma Resusc. Emerg. Med.* 2009; 17: 14. doi: 10.1186/1757–7241-17-14
7. Elkin S.R., Lakoduk A.M., Schmid S.L. Endo-cytic pathways and endosomal trafficking: a primer. *Wien. Med. Wochenschr.* 2016; 166 (7–8): 196–204. doi: 10.1007/s10354-016-0432-7
8. Escher F, Pietsch H, Aleshcheva G, Bock T, Baumeier C, Elsaesser A et al. Detection of viral SARS-CoV-2 genomes and histopathological changes in endomyocardial biopsies. *ESC Heart Failure*. 2020;7(5):2440–7. DOI: 10.1002/ehf2.12805
9. Kogan E.A., Berezovskiy Yu.S., Blagova O.V., Kukleva A.D., Bogacheva G.A., Kurilina E.V. et al. Myocarditis in Patients with COVID-19 Confirmed by Immunohistochemical. *Kardiologija*. 2020;60(7):4–10. [Russian: Коган Е.А., Березовский Ю.С., Благова О.В., Куклева А.Д., Богачева Г.А., Курилина Э.В. и др. Миокардит у пациентов с COVID-19, подтвержденный результатами иммуногистохимического исследования. *Кардиология*. 2020;60(7):4–10]. DOI: 10.18087/cardio.2020.7. n1209
10. Parkar N.S., Akpa B.S., Nitsche L.C., Wedge-wood L.E., Place A.T., Sverdlow M.S., Chaga O., Minshall R.D. Vesicle formation and endocytosis: function, machinery, mechanisms, and modeling. *Antioxid. Redox Signal.* 2009; 11 (6): 1301–1312. doi: 10.1089/ars.2008.2397
11. Pham T.N., Cancio L.C., Gibran N.S., American Burn Association. American Burn Association practice guidelines: burn shock resuscitation. *J. Burn Care Res.* 2008; 29 (1): 257–266. doi: 10.1097/BCR.0b013e31815f3876

12. Pietsch H, Escher F, Aleshcheva G, Baumeier C, Morawietz L, Elsaesser A et al. Proof of SARS-CoV-2 genomes in endomyocardial biopsy with latency after acute infection. *International Journal of Infectious Diseases*. 2021; 102:70-2. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.10.012
13. Sohn J., Brick R.M., Tuan R.S. From embryonic development to human diseases: the functional role of caveolae/caveolin. *Birth Defects Res. C. Embryo. Today*. 2016; 108 (1): 45–64. doi: 10.1002/bdrc.21121
14. Tavazzi G, Pellegrini C, Maurelli M, Belliato M, Sciutti F, Bottazzi A et al. Myocardial localization of Coronavirus in COVID-19 cardiogenic shock. *European Journal of Heart Failure*. 2020;22(5):911-5. DOI: 10.1002/ejhf.1828
15. Wenzel P, Kopp S, Göbel S, Jansen T, Geyer M, Hahn F et al. Evidence of SARS-CoV-2 mRNA in endomyocardial biopsies of patients with clinically suspected myocarditis tested negative for COVID-19 in nasopharyngeal swab. *Cardiovascular Research*. 2020;116(10):1661-3. DOI: 10.1093/cvr/cvaa160.

© Арсаханова Гайна Абдулловна (gistologiya58@mail.ru)
Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»