

Р.І. Янчій, Ю.П. Бідзіля, Я.М. Гоцуляк, О.Р. Янчій, О.В. Говоруха

Дія антитіл на скоротливу здатність папілярного м'яза серця щура та тривалість низхідної фази плато потенціалу дії за умов впливу екзогенної арахідонової кислоти та блокування її метаболізму

На изолированных папиллярных мышцах сердца крысы исследовали влияние экзогенной арахидоновой кислоты и блокаторов ее метаболизма на антителоиндуцированные изменения механической и электрической активности сердечной мышцы. Показано, что антителозависимая индукция окисления арахидоновой кислоты приводит к инициации входа ионов Ca^{2+} через потенциалозависимые кальциевые каналы миоцитов. Блокирование липоксигеназного пути окисления арахидоновой кислоты в большей мере, чем циклооксигеназного, но в меньшей мере, чем выключение кальциевых каналов, предотвращало перегрузение миоцитов ионами Ca^{2+} .

ВСТУП

Арахідонова кислота (АК), як відомо [5], вивільняється з мембранних фосфоліпідів, а продукти її окиснення (ейкозаноїди) являють собою новий клас сигнальних молекул, що регулюють активність іонних каналів. Відомо, що при багатьох захворюваннях серцево-судинної системи в організмі виявляються антитіла до різних мембранних антигенних детермінант, та що при патологічних процесах підвищується вміст АК [15]. Сама АК та метаболіти її окиснення мають широкий спектр дії на організм. Зокрема, відома активація калієвих каналів, яка прямо залежить від концентрації метаболітів [13], а також натрієвих каналів [12], відкривання кальцієвих каналів та мобілізація кальцію внутрішньоклітинними депо [16].

Попередні наші дослідження [10] засвідчують, що антикардіальні антитіла впливають на перекисне окиснення ліпідів (ПОЛ), пригнічують активність трансмемб-

ранних Na^+, K^+ і Ca^{2+}, Mg^{2+} -АТФаз, змінюють іонну проникність клітинних мембран кардіоміоцитів, скоротливу здатність м'яза, яка може бути наслідком перерозподілу внутрішньоклітинної концентрації іонів кальцію.

Передбачувалося, що специфічні антимембранні антитіла, фіксуючись на мембранах міоцитів, впливають на метаболічне окиснення АК за ліпо- чи циклооксигеназним шляхами з утворенням ейкозаноїдів. Останні, в свою чергу, можуть змінювати функціональний стан клітинної мембрани і медіювати саму дію цитотоксинів. Тому метою даної роботи було дослідити участь АК та її метаболітів у зміні активності мембранних іонотранспортних систем кардіоміоцитів і скоротливої активності серцевого м'яза, зумовлених специфічними антитілами.

МЕТОДИКА

В дослідях використовували ізольовані папілярні м'язи (діаметром 0,5 – 0,8 мм і довжи-

ною 3 – 5 мм) серця щурів лінії Вістар масою 150-200 г. Тварин під пентобарбіталовим наркозом декапітували, швидко видаляли серце і протягом 3 – 5 хв перфузували його ретроградно розчином Тироде при 0 – 4 °С. Потім починали його препарування. В експериментальній плексигласовій камері з проточним розчином один кінець смужки за допомогою лігатури з'єднували з механоелектричним перетворювачем сили (6МХ1С), а другий – з метрометричним гвинтом, що дозволяє регулювати довжину і силу розтягу препарату. Стимуляцію м'яза здійснювали прямокутними імпульсами тривалістю 2 – 5 мс з частотою 0,5-3,0 Гц. Реєстрували силу ізометричних скорочень та першу її похідну (швидкість зміни сили скорочення). Електричну активність, потенціали дії (ПД), відводили за допомогою “плаваючих” мікроелектродів. Тривалість ПД визначали на двох рівнях реполяризаційної фази: 50 і 80 % (ПД₅₀ і ПД₈₀) і виражали в мілісекундах. Мікроелектроди заповнювали розчином КСІ (2,5 моль/л).

Специфічні антимембранні кардіальні антитіла отримували за допомогою імунізації кролів водно-сольовим розчином плазматичних мембран, відокремлених від мембран саркоплазматичного ретикулама центрифугуванням у щільності сахарози, що описано нами раніше [3]. В експериментах використано дві концентрації антитіл: 0,1 мг білка/мл (як умовно стимулювальна доза) і 0,5 мг білка/мл (пригнічувальна доза).

Препарати перфузували розчином Тироде такого складу (ммоль/л): NaCl – 140, NaHCO₃ – 2, KCl – 3, NaH₂PO₄ – 0,5, трис-ОН₂ (рН 7,4), глюкоза – 11, CaCl₂ – 2, рН розчину після насичення карбогеном 7,3 – 7,4. Досліди проводили при 36 – 37 °С та при 20 – 22 °С.

Для припинення активності натрієвих каналів мембрани використовували тривалу деполаризацію іонами калію

(20 ммоль/л), а для блокування кальцієвих каналів – сполуку D-600 ($2 \cdot 10^{-6}$ г/мл). Також використовували 1 мкг/мл АК. Для блокування ліпоксигеназного шляху окиснення АК застосовували лінолеат гідроксамової кислоти (ЛГК) в концентраціях 100, 50, 10, 1,0 і 0,5 мкг/мл, нордигідрогуаяретову кислоту (НДГК, 2 мкмоль/л). Для пригнічення циклооксигеназного шляху вживався індометацин (10 мкмоль/л). Для блокади ПОЛ застосовували іонол (50 мкмоль/л). Статистичну обробку експериментальних результатів здійснювали за допомогою критерію t Стьюдента або непараметричним методом з використанням критерію Уайта [6].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

На ізольованих папілярних м'язах серця щура попередньо проводили дозозалежне дослідження дії блокатора ліпоксигеназного шляху окиснення АК, ЛГК, на скоротливу здатність через реєстрацію амплітуди фазних скорочень і тонічного напруження. Реакція серцевого м'яза на перфузат з концентраціями ЛГК 100, 50, 10 і 1,0 мкг/мл характеризується різнонаправленістю змін тонічного напруження.

На початку дії ЛГК в концентрації 100 та 50 мкг/мл спостерігається розслаблення м'язової смужки, отже, зменшення тонічного напруження (до 20 % від вихідної амплітуди скорочень) з одночасним пригніченням фазних скорочень (на 25 – 28 % від вихідної величини). При концентрації ЛГК 10 і 1,0 мкг/мл в 30 % дослідів виникали спонтанні скорочення, що може вказувати на зниження порогу збудження кардіоміоцитів. Однак після початкової фази активації механічної активності розвивалося пригнічення фазних скорочень і підвищення тонічного напруження до 90 – 100 %. Заміна тестуючого розчину на нормальний не призводила до відновлення скоротливих реакцій папілярного м'яза серця щура.

Найбільш оптимальною дозою впливу ЛГК на міоцити серця була встановлена концентрація, що становила 0,5 мкг/мл. ЛГК в даній концентрації в омиваючому розчині викликала стимуляцію фазних скорочень, що однозначно свідчить про збільшення в цитоплазмі кількості іонів Ca^{2+} . На 20-й хвилині дії ЛГК амплітуда фазних скорочень збільшувалася на 30 %. Одночасно спостерігалось розслаблення серцевого м'яза на 20–25 % від вихідної амплітуди фазного скорочення.

Після 10 хв відмивання вихідним розчином Тироде скоротлива здатність міоцитів відновлювалася, хоча в частині дослідів (3 із 8) спостерігалось незначне пригнічення амплітуди фазних скорочень, що не перевищувало 10 % від початкових значень. Специфічні антитіла (0,1 мг/мл) викликали залежні від часу зміни як амплітуди ізометричних скорочень, так і тонічного напруження. Збільшувалася сила скорочення і тривалість фази розслаблення на $29,1 \text{ мс} \pm 8,1 \text{ мс}$ ($n=6, P<0,05$). Це свідчить не лише про збільшення внутрішньоклітинного кальцію при дії антитіл, але і зменшення зворотного захоплення іонів Ca^{2+} клітинним саркоплазматичним ретикуломом.

Комплексне застосування ЛГК в дозі 0,5 мкг/мл з антимембранними антитілами

(0,5 мг/мл) продемонструвало зниження тонічного напруження серцевої смужки, викликаного специфічними антитілами, та запобігання пригнічення фазних скорочень. Це може свідчити про захисний вплив ЛГК – блокатора ліпоксигенази – на розвиток реакції антиген – антитіло в кардіоміоцитах щура. Оскільки, як уже нами було показано [1, 4], активуюча дія антитіл пов'язана з їх впливом на функціонування кальцієвих каналів та $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ помпи кардіоміоцитів, залишається відкритим питання про реальний внесок самих антитіл в даний процес і роль у ньому метаболітів АК.

На рис. 1 показано, що антикардіальні антитіла в концентрації 0,5 мг/мл викликали видовження низхідної фази плато ПД, виміряної на двох рівнях реполяризації (50 і 80 % – ПД_{50} і ПД_{80}). При цьому тривалість збільшувалася на рівні ПД_{50} з $16,7 \pm 2,3$ до $22,4 \text{ мс} \pm 2,1 \text{ мс}$ і на рівні ПД_{80} – з $42,9 \pm 3,8$ до $57,4 \text{ мс} \pm 5,1 \text{ мс}$ ($n=18, P < 0,05$). Амплітуда ПД збільшувалася в середньому на 3,5 мВ. Зміни в електричній активності при дії антикардіальних антитіл супроводжувалися посиленням амплітуди ізометричного скорочення.

Дія блокатора циклооксигеназного шляху окиснення АК, індометацину, зменшувала

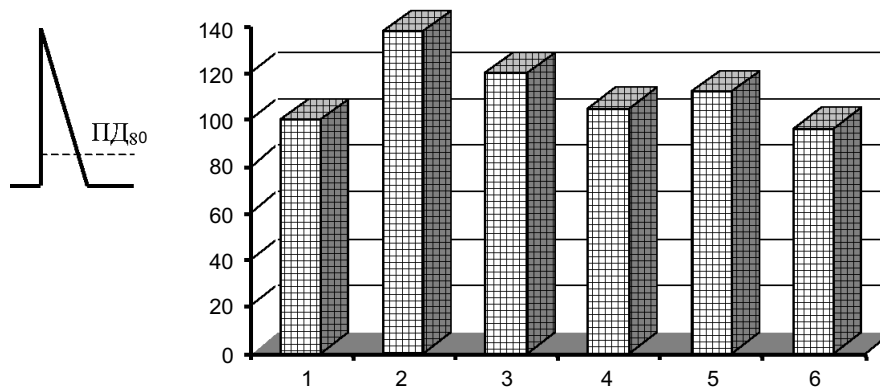


Рис. 1. Тривалість потенціалу дії, визначена на 80%-му рівні реполяризації низхідної фази плато при дії антитіл і блокаторів ліпо- та циклооксигенази: 1 – в нормальному розчині Тироде; 2 – при дії антитіл (0,5 мг білка/мл) на 5-й хвилині; 3 – при дії антитіл і індометацину, 10 мкмоль/л; 4 – при дії антитіл і D-600 (2×10^{-6} г/мл); 5 – антитіл і нордигідрогуаяретової кислоти (2 мкмоль/л); 6 – антитіл, нордигідрогуаяретової кислоти й індометацину.

позитивний інотропний ефект антитіл на $18,6\% \pm 3,4\%$ ($n=8$, $P<0,05$). Виключення участі повільних кальцієвих каналів міоцитів за допомогою сполуки D-600 запобігало більшою мірою, ніж індометацин, потенціалкерваному входженню іонів Ca^{2+} в клітину при дії антитіл. Останні за таких умов не викликали вірогідних змін тривалості реполяризаційної фази плато ПД та посилення амплітуди ізометричних скорочень.

Блокування ліпоксигеназного шляху метаболізму АК за допомогою НДГК в концентрації 2 мкмоль/л більшою мірою, ніж індометацин, але меншою, ніж D-600, запобігало розвитку стимулювального ефекту АТ на тривалість трансмембранних ПД. При спільному блокуванні ліпо- і циклооксигенази антитіла не викликали вірогідних змін у потенціалкерваному входженні іонів Ca^{2+} в клітину. Якщо в розчині Тирорде тривалість ПД₅₀ була $16,7 \text{ мс} \pm 2,3 \text{ мс}$, то при дії антикардіальних антитіл – $16,9 \text{ мс} \pm 3,2 \text{ мс}$, на рівні ПД₈₀ – $42,9 \pm 3,8$ та $41,5 \text{ мс} \pm 4,1 \text{ мс}$ відповідно ($n=14$, $P>0,05$). Стверджувальним фактом активуючого впливу антитіл на метаболізм АК послужили досліди із використанням калієвої деполяризації мембрани кардіоміоцитів. Цікавим є те, що на деполяризованих міоцитах при концентрації іонів калію 20 ммоль/л в омиваючому розчині настає не лише інактивація натрієвих каналів, але і блокування синтезу простагландину E_2 (ПГЕ₂) [5], що дає можливість

виключити його із участі в отриманих ефектах антитіл. Так, при тривалій дії надлишкової концентрації іонів калію (20 ммоль/л) розвивається деполяризація клітинної мембрани на 15 – 20 мВ. При цьому наставала інактивація натрієвих каналів і клітина реагувала на стимули градуальними відповідями (ГВ) (рис.2, а, б). Амплітуда останніх залежала від сили подразнення та пов'язана із функціонуванням кальцієвих каналів. За таких умов досліду антитіла в концентрації 0,1 – 0,5 мг/мл викликали вірогідне збільшення як амплітуди, так і тривалості ГВ (рис. 2,в) з $26,5 \pm 3,9$ до $42,1 \text{ мВ} \pm 4,5 \text{ мВ}$ відповідно ($n=8$, $P<0,01$). Це свідчить про прямий вплив досліджуваних факторів на потенціалкерваний вхід іонів Ca^{2+} в клітину. Однак залишається неясним, чим викликаний даний ефект: прямою дією антитіл на мембранні антигенні детермінанти, відповідальні за вхід кальцію в клітину, чи ця дія опосередкована відповідними, зумовленими антитілами, продуктами ПОЛ?

Як з'ясувалося, блокада ПОЛ іонолом (50 мкмоль/л) запобігала розвитку стимулювальних ефектів антитіл на ГВ (рис.2, г). Їх амплітуда була такою, як у контрольних дослідах і становила $27,4 \text{ мВ} \pm 6,3 \text{ мВ}$ ($n=6$, $P<0,05$). ЛГК (0,5 мкг/мл) теж запобігав вірогідному впливу антитіл на ГВ (рис.2, д). Амплітуда останніх була $30,6 \pm 6,1$ проти $26,1 \text{ мВ} \pm 4,5 \text{ мВ}$ ($n=6$, $P>0,05$). За таких умов досліду тривалість ГВ не змінювалася.

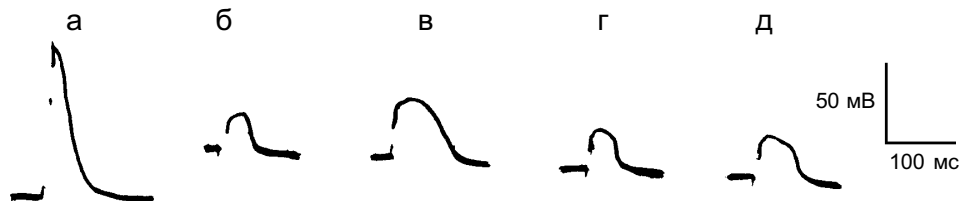


Рис. 2. Дія антимембранних антитіл на викликані градуальні відповіді папілярного м'яза щура при інактивації натрієвих каналів:

а – потенціал дії в розчині Тирорде; б – викликані градуальні відповіді при тривалій калієвій деполяризації (20 ммоль/л); в – викликана відповідь на дію антимембранних антитіл (0,1 мг/мл) на 5-й хвилині дії; г – при дії антитіл і іонолу (50 мкмоль/л); д – при дії антитіл (0,1 мг/мл) і лінолеату гідроксамової кислоти (1 мг/мл).

При тривалій дії антитіл (30 – 40 хв), коли розвивався незворотний виражений негативний інотропний ефект, ЛГК більшою мірою, ніж індометацин, запобігав розвитку цитотропної дії на серцевий м'яз. Можливо, це пов'язано із активацією досліджуваними антитілами ліпоксигенази й утворенням тим самим лейкотриєнів. Останні більшою мірою, ніж простагландини, викликають пошкодження клітин [7].

Отже, стрижневим механізмом в реалізації цитотропної дії антитіл є активація процесів вільнорадикального окиснення ліпідів. Блокада ПОЛ іонолом, як і блокада метаболізму АК при дії антимембранних антитіл, має протективну дію на досліджувані електрофізіологічні показники папілярного м'яза.

Таким чином, отримані результати підтверджують участь метаболітів окиснення АК, зумовлених антитілами, в зміні скоротливої здатності й електричних властивостей кардіоміоцитів. Тільки спільне блокування ліпо- і циклооксигенази запобігає потенціалкерование входження іонів Ca^{2+} в міоцити у разі розвитку реакції антиген – антитіло. Слід відзначити, що НДГК більшою мірою, ніж індометацин, запобігала розвитку активуючого впливу антитіл на трансмембранне входження іонів Ca^{2+} . Можливо, це пов'язано з тим, що активація метаболізму АК антитілами може йти не в строго визначеному напрямку. Вірогідно, що у першу фазу дії антитіл (10 – 15 хв) переважає активація лі-поксигенази і, відповідно, утворення лейкотриєнів. Останні здатні змінювати вміст Ca^{2+} в цитоплазмі і є специфічними та прямими активаторами кальцієвих каналів [14].

Крім того, метаболіти циклооксигеназного шляху окиснення АК викликають потенціалкерований деполаризуючий зсув активації кальцієвих каналів, що призводить до зменшення амплітуди інтегральних кальцієвих струмів [11]. Така дія ейкозаноїдів, можливо, лежить в основі пригнічувального впливу антикардіальних антитіл

на міоцити, що розвивається при збільшенні їх концентрації або часу дії.

Відсутність чітко встановленого механізму дії АК на функцію клітин і різнонаправленість викликаних нею ефектів спонукало нас провести модельні експерименти, оскільки відомо, що АК викликає активацію Na^+, K^+ -АТФази та дозозалежно пригнічує підвищення концентрації внутрішньоклітинного кальцію [8].

Досліди показали, що АК в концентрації 1 мкг/мл викликала вірогідне підвищення амплітуди ізометричних скорочень уже на 3-й хвилині аплікації з $150,4 \pm 10,5$ до $400,5 \text{ мкг} \pm 20,4 \text{ мкг}$ ($n=5, P<0,01$). Тривалість ПД мала тенденцію до видовження, але далеку до вірогідності. Низхідна фаза плато на рівні PD_{50} становила $20,3 \text{ мс} \pm 3,3 \text{ мс}$, тоді як в нормальному розчині Тироде – $17,1 \text{ мс} \pm 3,6 \text{ мс}$, при PD_{80} – $44,5 \pm 4,3$ і $43,1 \text{ мс} \pm 4,8 \text{ мс}$ відповідно ($n=5, P>0,05$). ЛГК у дозі 1 мкг/мл запобігав розвитку позитивного інотропного ефекту АК.

Блокада кальцієвих каналів сполукою D-600 зменшувала, але не запобігала посиленню скоротливої відповіді, викликаній АК. Серцевий м'яз розвивав напруження до $301,4 \text{ мкг} \pm 20,5 \text{ мкг}$, що свідчить про збільшення внутрішньоклітинного кальцію біля скоротливого міофібрилярного апарату. Застосування амлориду – 20,0 мкг/мл (блокатора $Na^+ - H^+$ -обмінного механізму) запобігало попереднім ефектам АК: посиленню амплітуди скорочення.

Це свідчить про те, що в основі дії АК і антимембранних антитіл лежать різні чинники. Зокрема, посилення скорочення, що викликається АК, пов'язані зі збільшенням внутрішньоклітинної концентрації кальцію через іонообмінний механізм і не є потенціалкерованим. Оскільки блокада кальцієвих каналів сполукою D-600 повинна б запобігати збільшенню концентрації внутрішньоклітинного кальцію, що наочно засвідчує амплітуда викликаних скорочень,

її зростання при дії АК не є потенціалкерованим.

Таким чином, використання АК як модулюючого агента цитотропної дії антикардіальних антитіл не повною мірою відповідає їх ефектам. Антитіло як складний білок глобулін може взаємодіяти з багатьма мембранними детермінантами, запускаючи при цьому декілька клітинних процесів. Це не виключає впливу не тільки на каналні білки, але і на кальмодулін, G-білки клітинної мембрани і, основне, на активацію ПОЛ. Продукти якого, як відомо [2], змінюють структуру ліпідного компонента мембрани. А це вже повною мірою призводить до зміни структурно-функціональних властивостей інтегральних білків мембрани.

Звичайно, дати стверджувальну відповідь на те, що антитіла збільшують концентрацію внутрішньоклітинного кальцію тільки потенціалкерованим шляхом, важко. Це засвідчують досліді з антитілами до білка S-100, в яких також спостерігали підвищення концентрації Ca^{2+} в цитоплазмі нервових клітин, причини якого неясні [17]. Ми не виключаємо і збільшення внутрішньоклітинного кальцію при дії антикардіальних антитіл за допомогою його вивільнення зі структур саркоплазматичного ретикулума, що було нами відмічено на скінованих м'язах [9].

Заслугує подальшого експериментального підтвердження пригнічувальна дія антитіл при їх тривалій аплікації на серцевий м'яз (30 – 40 хв). Можливо, зменшення амплітуди скорочення та тривалості ПД, що спостерігається при цьому, пов'язане з неконтрольованим збільшенням внутрішньоклітинного кальцію. А як відомо з літератури, однією з властивостей кальцієвих каналів є їх інактивація при підвищенні вмісту вільного кальцію в цитоплазмі [5]. Разом з тим збільшення концентрації внутрішньоклітинного кальцію, що засвідчують наші дослідження, може активувати роботу калієвих каналів, що врешті-решт теж викликає змен-

шення низхідної фази плато ПД і відповідно амплітуди скорочення.

Таким чином, антитілозалежна індукція окиснення АК призводить до утворення її метаболітів – ейкозаноїдів, які ініціюють вхід Ca^{2+} через потенціалкеровані кальцієві канали міоцитів. Блокування ліпок-сигеназного шляху окиснення АК більшою мірою, ніж циклооксигеназного, але меншою, ніж “виключення” кальцієвих каналів запобігало перевантаженню міоцитів іонами Ca^{2+} .

R.I.Yanchy, Yu.P.Bidzilya, Ya.N.Gotsulyak, O.R.Yanchy, O.V.Govorukha

EFFECTS OF ANTIBODIES ON CONTRACTILITY OF PAPILLARY MUSCLE IN RAT HEART AND DURATION OF DESCENDING PHASE OF ACTION POTENTIAL PLATEAU UNDER INFLUENCE OF EXOGENIC ARACHIDONIC ACID AND INHIBITING ITS METABOLISM

The effects of both arachidonic acid (AA) and inhibition of its metabolism on the antibody-induced changes in the mechanical contraction and action potentials of the isolated papillary muscles were studied. It has been shown that antibody-dependent induction of AA oxidation led to the initiation of Ca^{2+} entry through voltage-dependent Ca^{2+} channels of a myocyte. Inhibition of the lipoxygenase way of AA peroxidation prevented Ca^{2+} overload of cardiomyocytes more than inhibition of the cyclooxygenase way, but less than blocking Ca^{2+} channels.

A. A. Bogomoletz Institute of Physiology

National Academy of Sciences of Ukraine, Kiev

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Бідзіля Ю.П., Янчій Р.І., Лушнікова І.В. Антитіла викликають підвищення тоничної напруги серцевого м'яза шуриів // Фізіол. журн. – 1992. – **38**, №4. – С. 89 – 92.
2. Древаль В.И., Финаиен А.В. Влияние перекисного окисления липидов плазматических мембран на активность Ca^{2+} -АТФаз // Биофизика. – 1991. – **36**, № 5. – С. 799 – 801.
3. Ильчевич Н.В., Янчий Р.И. О механизме активирующего действия противосердечных антител на электрическую и сократительную активность миокардиальных клеток // Физиол. журн. – 1982. – №4. – С. 401 – 409.

4. *Ильевич Н.В., Янчий Р.И.* Влияние антимембранных антител на трансмембранный потенциал покоя и потенциал действия кардиомиоцитов // Там же. – 1984. – **30**, №5. – С. 625 – 634.
5. *Крутецкая З.И., Лебедев О.Е., Крутецкая Н.И., Петрова Т.В.* Органические и неорганические блокаторы потенциал-зависимых Ca^{2+} каналов ингибируют депозависимый вход Ca^{2+} в перитонеальные макрофаги крысы // Цитология. – 1997. – **39**, – №12. – С. 1131 – 1141.
6. *Мишнер О.П., Угаров Б.Н., Власов В.В.* Методы обработки медицинской информации // Киев: Б.и., 1982. – 208 С.
7. *Тимофеев А.А., Кузьмина И.Л., Азизова О.А., Чернышова Г.В.* Перекисное окисление липидов и функционирование Са-насоса саркоплазматического ретикула скелетных мышц при гиперхолестеринемии // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 1985. – **49**, № 1. – С. 55 – 57.
8. *Трепанова Е.С., Мушченко В.С., Петруняна В.В.* Арахидоновая кислота подавляет рецепторстимулируемое повышение внутриклеточной концентрации Ca^{2+} через рецептор и сАМФ независимые механизмы // Биол. мембраны. – 1994. – **11**, №1. – С. 26 – 34.
9. *Янчій Р.І.* Вплив антитіл на вихід кальцію із саркоплазматичного ретикула папілярного м'яза серця щура // Фізіол. журн. – 1998. – **44**, № 1 – 2. – С. 11 – 19.
10. *Янчій Р.І., Бідзіля Ю.П., Гоцуляк Я.М.* Вплив антимембранных антитіл на процес перекисного окислення ліпідів в серцях щурів // Матеріали 14 з'їзду Укр. товариства ім. І.П. Павлова. – 1994. – С. 208 – 209.
11. *Ikeda S.R.* Prostaglandin modulation of Ca^{2+} channels in rat sympathetic neurones is mediated by guanine nucleotide binding proteins // J. Physiol. – 1992. – **458**. – P. 339 – 359.
12. *Kemp P.J., MacGregor G.G., Olver R.E.* Regulation of Na channels in type II pneumocytes freshly isolated from fetal guinea-pig lung // Abst. XXXII Congr. Int. union of physiol. sci. Glasgow. – 1993. – P. 107 – 108.
13. *Kim Y.I., Nam T.S., Kim S.H., Viglione M.P., Kim J.* Specificity of the Lambert-Eaton syndrome antibodies. Down-regulation of P/Q-type calcium channels in bovine adrenal chromaffin cells // Ann. N.Y. Acad. Sci. – 1998. – **841**. – P. 677 – 683.
14. *Peppelenboseh M.P., Teztoolen G.G.J., den Hertog J., de Zaut S.W.* Epidermal growth factor activates calcium channels by phospholipase A_2/S – lipoxygenase mediated leukotriene C production // Cell – 1982. – **69**. – P. 295 – 303.
15. *Prinzen F.W., Van der Vusse G.J., Arts T. et al.* Accumulation of nonsterilified fatty acids in ischemic canine myocardium // Amer. J. Physiol. – 1984. – **247**. – P. H264 – H272.
16. *Ruegg J.C.* Calcium regulation der Muskelkontraktion. Die molekularen Regulationsmechanismen der Kontraktilitat // Naturwissenschaften. – 1987. – **74**, № 12. – P. 579 – 584.
17. *Solntseva E.I.* Abolition of the inhibitory effect of antibodies against S-100 proteins on the calcium current of molluscan neurons after intracellular injection of EGTA // Biull. Eksp. Biol. Med. – 1988. – **105**. – P. 646 – 649.

Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця
НАН України, Київ

Матеріал надійшов
до редакції 30.10.2002