

В.Ф. Сагач, А.Ю. Богуславський, А.В. Дмитрієва, С.М. Надточій

## Роль оксиду азоту та мітохондріальної пори в зміні кисневих режимів працюючого скелетного м'яза

*На наркотизированных собаках была исследована роль оксида азота (NO) и митохондриальной поры (МП) в регуляции кровотока, силы мышечных сокращений и эффективности использования кислорода работающей икроножной мышцей. При электрической стимуляции было показано, что кратковременное гладкотетаническое сокращение по эффективности потребления кислорода является более экономичным для скелетной мышцы по сравнению с кратковременным зубчатотетаническим сокращением. Предварительное введение блокатора NO-синтазы L-NMMA приводило к резкому уменьшению функциональной гиперемии, значительному уменьшению силы мышечных сокращений и эффективности использования кислорода работающей мышцей по сравнению с контрольными показателями. Использование экзогенного активатора МП фениларсиноксида вызывало выраженное угнетение эндотелийзависимой дилатации сосудов кожно-мышечной области задней конечности собаки, достоверное уменьшение силы мышечных сокращений и эффективности использования кислорода работающей мышцей. Угнетение кровообращения и мышечных сокращений сопровождалось появлением в оттекающей от бедра венозной крови митохондриального фактора, являющегося маркером открытия МП. Предварительное введение экзогенного донора NO – нитропруссид натрия предотвращало угнетение дилататорного резерва сосудов, уменьшение силы мышечных сокращений, а также приводило к значительному снижению кислородной стоимости работы икроножной мышцы собаки, которая повышалась при действии фениларсиноксида. Концентрация митохондриального фактора в пробах оттекающей крови также значительно снижалась, что свидетельствовало об ингибировании активации МП. Таким образом, активация МП и развитие оксидативного стресса приводили к эндотелиальной дисфункции, угнетению силы мышечных сокращений и выраженному снижению эффективности использования кислорода, тогда как NO существенно уменьшал негативные эффекты активации МП и являлся антагонистом развития оксидативных повреждений.*

### ВСТУП

Нині відомо, що судинний ендотелій і ендотеліальний оксид азоту (NO) відіграють головну роль у розвитку таких фундаментальних судинних реакцій, як реактивна та функціональна гіперемія [12]. За патологічних умов, наприклад при ішемії – реперфузії, при шоках різного генезу, атеросклеротичних і діабетичних ураженнях судин відбувається майже повне пригнічення ендотелійзалежної дилатації судин [4]. З іншого боку, останнім часом багато

уваги приділяється дослідженню ролі мітохондрій і мітохондріальних факторів у розвитку порушень серцевої діяльності та судинного тону. Пригнічення мітохондріального дихання, оксидативний стрес, підвищення внутрішньоклітинної концентрації кальцію призводять до відкриття так званої мітохондріальної пори (МП), що може бути вирішальним фактором у пошкодженні клітин, розвитку апоптозу та некрозу [13–15]. Водночас є відомості про вплив NO на клітинне дихання і відкриття МП, хоча вони досить суперечливі. За

даними одних авторів, NO пригнічує цитохромоксидазу, зменшує споживання кисню та попереджує відкриття МП [17], за даними інших – NO у великих дозах спричиняє відкриття МП, розвиток оксидативного вибуху, вивільнення цитохрому с і, як наслідок, апоптоз клітин [9, 16]. Більшість відомих нам досліджень проводили на ізольованих мітохондріях або клітинах і лише невелика їх кількість – на ізольованому серці [5, 6]. У відділі фізіології кровообігу було розроблено метод визначення активації МП за реєстрацією у відтікаючій крові мітохондріального фактора [2, 3, 7]. Тому метою нашого дослідження було вивчення кисневих режимів працюючого скелетного м'яза та впливу NO й активаторів МП на кровопостачання, силові та кисневі показники його роботи.

## МЕТОДИКА

Досліди проведено на 15 безпородних собаках під хлоралозо-уретановим наркозом (0,05 та 0,5 г/кг внутрішньовенно) з премедикацією кетаміном (5 мг/кг внутрішньом'язово). Як антикоагулянт використовували гепарин у дозі 500 од./кг.

Судини правого стегна – праві стегнові артерію та вену відпрепарувували та катетеризували. Середній артеріальний тиск (САТ) у стегновій артерії реєстрували за допомогою тензодатчика 746 ("Etema", Швеція), кровотік – за допомогою електромагнітного флоуметра РКЕ-2-БІ. Розраховували судинний опір у басейні стегнової артерії. Напруження кисню ( $pO_2$ ) в артеріальній і венозній крові визначали за допомогою мікрогазоаналізатора BMS-3-Mk2 ("Radiometer", Данія). На підставі показників кровопостачання та напруження кисню в артеріальній і венозній крові розраховували споживання кисню та кисневу вартість роботи м'яза [1].

Для відтворення реакцій функціональної гіперемії використовували електричну

стимуляцію литкового м'яза із наступними параметрами: 40 Гц, 5 мс, 20 В. М'язові скорочення відбувалися в ізометричному режимі. Тривалість стимуляції м'яза становила 30 с, а інтервали між стимуляціями – 20–25 хв. Силу м'язових скорочень реєстрували за допомогою тензометричного датчика. За контроль було прийнято стимуляцію (8 та 40 Гц) без попереднього введення препаратів. Проміжні результати та оригінальні записи показників регіонарної гемодинаміки обробляли за допомогою програм ORIGIN 6.0 та Global Lab V2.4.

У дослідах використовували інгібітор NO-синтази (NOS) L-NMMA ("Sigma", США) в дозі 2,7 мг/кг. L-NMMA, розчинений у 20 мл фізіологічного розчину повільно вводили в стегнову артерію при зупинці кровопостачання кінцівки на 5 хв, з наступним відновленням кровотоку. Донор NO нітропрусид натрію вводили тваринам внутрішньовенно у дозі 0,2 мг/кг.

З метою активації МП використовували феніларсиноксид (ФАО, "Sigma", США) в дозі 0,2 мг/кг. ФАО, розчинений у 20 мл фізіологічного розчину повільно вводили в стегнову артерію при зупинці кровопостачання кінцівки на 5 хв, з наступним відновленням кровотоку. Проби крові відбирали зі стегнової вени до введення препарату, а також безпосередньо після відновлення кровотоку в басейні стегнової артерії.

Проби крові центрифугували при 3000  $xv^{-1}$  протягом 10 хв. Сироватку відбирали піпеткою та додавали трихлороцтову кислоту для забезпечення повного осадження білків. Потім центрифугували при 3000  $xv^{-1}$  протягом 15 хв. Після цього проводили спектрофотометричні вимірювання надосадового розчину.

Оптичну густину поглинання розчинів вимірювали за допомогою спектрофотометра СФ-46. Для вимірювання використовували кварцові 10-міліметрові кювети. Вимірювання проводили в ультрафіолетовій

ділянці спектра при довжинах хвиль 230–260 нм. Функціональну криву залежності оптичної густини поглинання від довжини хвилі будували за допомогою програми ORIGIN 6.0. Статистичну обробку результатів проводили за допомогою критерію т Стьюдента.

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При стимуляції м'яза з різною частотою реєстрували два типи м'язових скорочень: зубчастий тетанус, при частоті стимуляції 8 Гц і гладенький тетанус – при частоті стимуляції 40 Гц. Було встановлено, що гемодинамічні та силові показники працюючого м'яза суттєво відрізняються при різних типах скорочень. Так, при частоті стимуляції 8 Гц САТ істотно знижувався і на 25-й секунді стимуляції становив  $104 \pm 6,19$  порівняно з  $131$  мм рт.ст.  $\pm 11,15$  мм рт.ст. у вихідному стані ( $P < 0,05$ ). Під час гладкотетанічного скорочення САТ протягом стимуляції достовірно не змінювався відносно вихідних показників, але після

закінчення електричної стимуляції ми реєстрували значне зниження САТ до  $102 \pm 8,17$  порівняно з  $133$  мм рт.ст.  $\pm 8,76$  мм рт.ст. у вихідному стані ( $P < 0,05$ ).

Зміни кровотоку у стегновій артерії також залежали від типу м'язових скорочень. Приріст кровотоку при стимуляції з частотою 8 Гц становить  $26\% \pm 2,1\%$  порівняно з вихідними показниками, тоді як на піку гіперемічної реакції при гладкотетанічному скороченні він становив  $51\% \pm 5,2\%$  відносно вихідних показників, що вірогідно вище, ніж у першому випадку ( $P < 0,01$ ). Силові показники м'язових скорочень були також більшими при частоті стимуляції 40 Гц та становили  $8,08 \pm 0,56$  порівняно з  $5,08$  Н/кг  $\pm 0,31$  Н/кг ( $P < 0,001$ ) при частоті стимуляції 8 Гц (рис.1). При цьому киснева вартість роботи м'яза під час стимуляції з частотою 8 Гц була  $111$  мл  $\cdot$  хв $^{-1}$   $\cdot$  Н $^{-1}$   $\cdot$  кг  $\pm 10,2$  мл  $\cdot$  хв $^{-1}$   $\cdot$  Н $^{-1}$   $\cdot$  кг, в той час як при гладкотетанічному скороченні цей показник був значно менший і становив  $57$  мл  $\cdot$  хв $^{-1}$   $\cdot$  Н $^{-1}$   $\cdot$  кг  $\pm 5,1$  мл  $\cdot$  хв $^{-1}$   $\cdot$  Н $^{-1}$   $\cdot$  кг $^{-1}$  ( $P < 0,01$ ). Наші результати свідчать, що

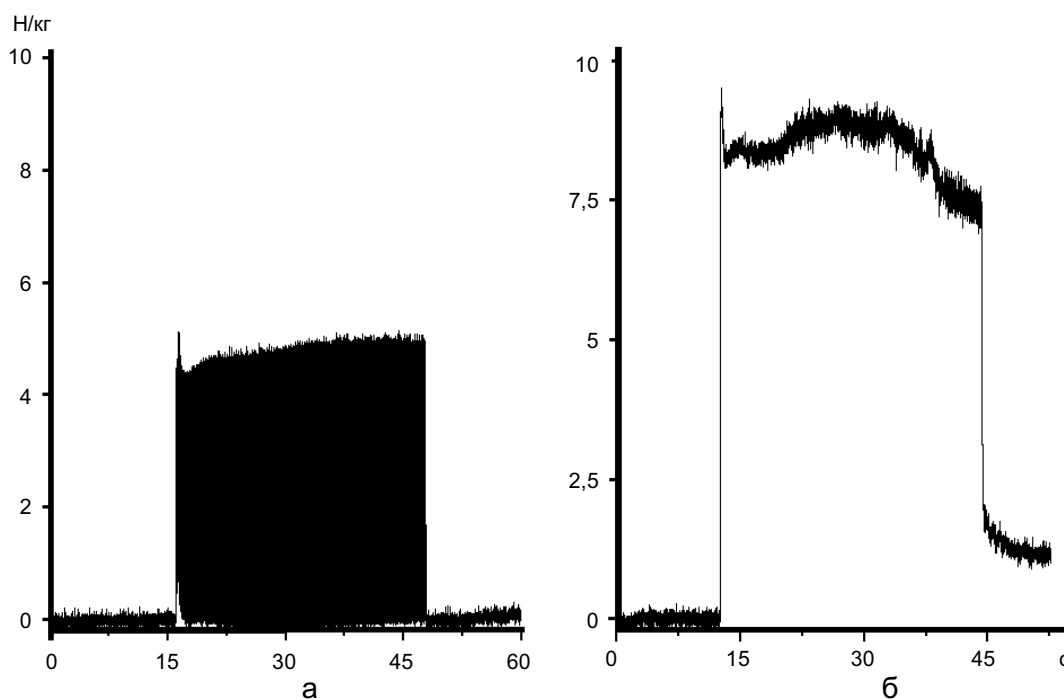


Рис.1. Скорочення литкового м'яза під час його електричної стимуляції з різною частотою: а – 8 Гц, б – 40 Гц

гладкотетанічне скорочення для скелетного м'яза за ефективністю споживання кисню є більш економічним.

У наступній серії експериментів попереднє введення блокатора NOS L-NMMA змінювало характер як гемодинамічних реакцій, так силових і кисневих показників роботи м'яза. При частоті стимуляції м'яза 8 Гц амплітуда гіперемічної реакції на фоні блокатора NOS дещо зменшувалась, а при частоті стимуляції 40 Гц приріст кровотоку на піку гіперемії становив лише  $33\% \pm 3,4\%$  від вихідного значення, що достовірно менше від контролю. У разі зменшення кровопостачання працюючого м'яза значно пригнічувалася сила м'язових скорочень при обох режимах стимуляції. Так, при стимуляції з частотою 8 Гц сила м'язових скорочень становила  $3,82 \text{ Н/кг} \pm 0,18 \text{ Н/кг}$  і була вірогідно меншою від контролю ( $P < 0,01$ ). При частоті стимуляції 40 Гц сила скорочень була також вірогідно меншою –  $6,43 \text{ Н/кг} \pm 0,43 \text{ Н/кг}$  ( $P < 0,05$ ). Зменшення регіонарного кровотоку та сили м'язових скорочень за умов блокади NOS суп-

роводжувались істотними змінами кисневих показників роботи м'яза (рис. 2). Киснева вартість роботи м'яза значно збільшилася порівняно з контролем і становила  $199 \pm 17,6$  і  $97 \text{ мл} \cdot \text{хв}^{-1} \cdot \text{Н}^{-1} \cdot \text{кг} \pm 3,3 \text{ мл} \cdot \text{хв}^{-1} \cdot \text{Н}^{-1} \cdot \text{кг}$  ( $P < 0,001$ ) під час стимуляції з частотою 8 і 40 Гц відповідно.

Таким чином, пригнічення NOS за допомогою L-NMMA призводило до порушень не тільки регіонарних судинних ендотелійзалежних реакцій, а також до пригнічення сили м'язових скорочень та істотного збільшення кисневої вартості роботи скелетного м'яза.

Попереднє введення екзогенного активатора МП ФАО в стегнову артерію спричинювало виразні і достовірні зміни всіх досліджуваних показників. Під час стимуляції литкового м'яза з частотою 8 Гц амплітуда робочої гіперемії становила лише  $15\% \pm 1,2\%$ , а при частоті стимуляції 40 Гц –  $33\% \pm 1,12\%$ . При цьому амплітуда послаблення судинного опору в ділянці стегнової артерії під час гіперемічної реакції також достовірно зменшувалася при

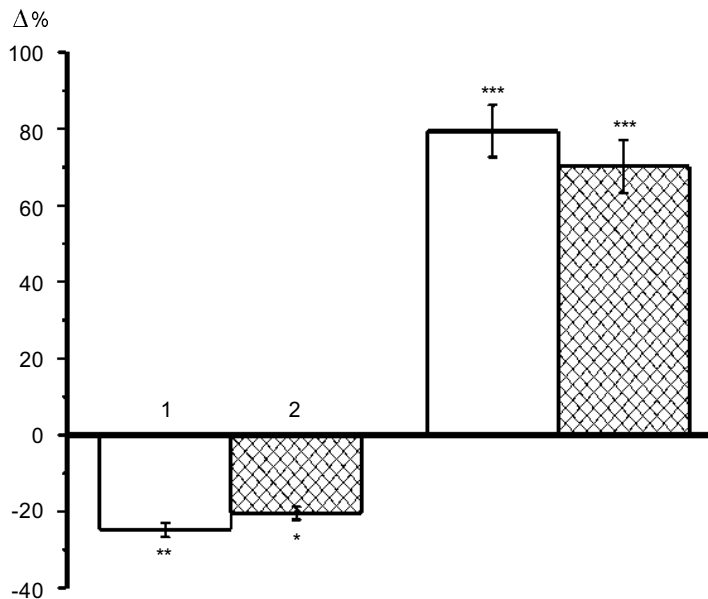


Рис. 2. Зміни сили м'язових скорочень (а) і кисневої вартості роботи м'яза (б) відносно контрольних реакцій під час його електричної стимуляції з різною частотою за умов попереднього введення інгібітора NO-синтази L-NMMA (n= 6): 1 – 8 Гц, 2 – 40 Гц.

\*  $P < 0,05$ , \*\*  $P < 0,01$ , \*\*\*  $P < 0,001$

обох режимах стимуляції, що могло свідчити про значне ушкодження судинного ендотелію та виразне пригнічення дилатаційного резерву судин басейну стегнової артерії (рис.3). При цьому сила м'язових скорочень зменшувалася до  $2,7 \pm 0,28$  і  $3,7 \text{ Н/кг} \pm 0,3 \text{ Н/кг}$  ( $P < 0,01$ ) при частоті стимуляції 8 і 40 Гц відповідно. Погіршення внаслідок дії ФАО перфузії м'язів, які скорочувалися, викликало, незважаючи на зменшення м'язової роботи, вірогідне збільшення кисневої вартості роботи литкового м'яза. Так, при стимуляції з частотою 8 і 40 Гц киснева вартість роботи м'яза збільшувалася до  $234 \pm 25$  і  $156 \text{ мл} \cdot \text{хв}^{-1} \cdot \text{Н}^{-1} \cdot \text{кг} \pm 12,4 \text{ мл} \cdot \text{хв}^{-1} \cdot \text{Н}^{-1} \cdot \text{кг}$  відповідно.

У наших попередніх дослідженнях було показано, що при активації МП у кровотік виділяється мітохондріальний фактор, який може бути маркером відкриття МП та оксидативного пошкодження тканин [2]. Спектрофотометричний аналіз проб крові, зібраних зі стегнової вени безпосередньо після відновлення кровотоку в стегновій

артерії при попередньому введенні ФАО, показав наявність у сироватці крові мітохондріального фактора, про що свідчило підвищення амплітуди оптичної густини поглинання у відтікаючій крові на  $0,24 \pm 0,021$ . Отже, отримані результати показують, що активація МП під дією ФАО дійсно відбувалася. Таким чином, активація МП і розвиток оксидативного стресу під дією ФАО супроводжувалися пригніченням ендотеліозалежної дилатації судин в шкірно-м'язовій ділянці задньої кінцівки собаки, порушенням судинної реактивності, а також вірогідним зменшенням сили м'язових скорочень та ефективності використання кисню працюючим м'язом.

У дослідах на ізольованих мітохондріях було показано, що NO у фізіологічних концентраціях (10 нмоль/л – 10 мкмоль/л), які досягаються насамперед завдяки синтетичній активності ендотеліальної ізоформи конститутивної NOS, пригнічує утворення МП [8, 9, 12]. Саме тому в наступній серії дослідів ми використовували

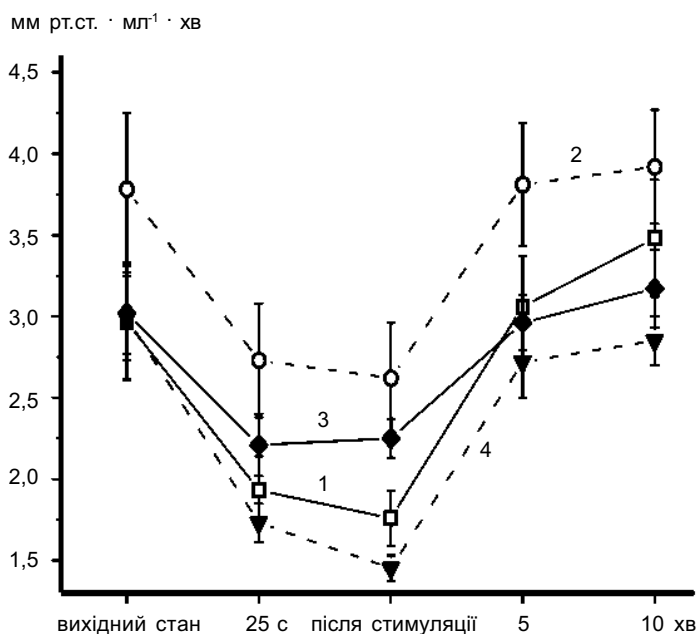


Рис.3. Зміни судинного опору у басейні стегнової артерії під час розвитку функціональної гіперемії: 1 – контроль, 2 – введення інгібітора NO-синтази L-NMMA, 3 – введення феніларсиноксиду, 4 – введення нітропрусиду натрію та феніларсиноксиду

нітропрусид натрію, як екзогенний донор NO. Премедикація нітропрусидом натрію ефективно попереджала розвиток порушень реакції функціональної гіперемії, які були зареєстровані під дією активатора МП (див. рис.3). Так, пік гіперемічної реакції при електричній стимуляції литкового м'яза з частотою 8 Гц становив  $45,3 \% \pm 2,5 \%$  ( $P < 0,01$ ), а при частоті стимуляції 40 Гц –  $50 \% \pm 2,14 \%$  ( $P < 0,01$ ), що вірогідно вище від показників, зареєстрованих у попередній серії дослідів. Отже, екзогенний NO зберігав дилатаційний резерв судин, який значно зменшувався під дією ФАО. Протекторний вплив нітропрусиду натрію на реакцію функціональної гіперемії супроводжувався вірогідним збільшенням сили м'язових скорочень при обох режимах стимуляції. Покращення регіонарної циркуляції крові супроводжувалося достовірним збільшенням ефективності використання кисню працюючим м'язом (рис.4). Киснева вартість роботи м'яза вірогідно зменшувалась і становила в останній серії експе-

риментів при стимуляції з частотою 8 і 40 Гц  $164 \pm 7,2$  та  $94 \text{ мл} \cdot \text{хв}^{-1} \cdot \text{Н}^{-1} \cdot \text{кг} \pm 9,1 \text{ мл} \cdot \text{хв}^{-1} \cdot \text{Н}^{-1} \cdot \text{кг}$  відповідно.

Спектрофотометричні дослідження проб крові, зібраних зі стегнової вени при сумісному введенні нітропрусиду та ФАО, свідчать про критичне зменшення концентрації мітохондріального фактора у відтікаючій від працюючого м'яза крові. Амплітуда підвищення оптичної густини поглинання в даному випадку становила  $0,012 \pm 0,001$ , що в 20 разів менше, ніж при введенні ФАО ( $P < 0,001$ ).

Таким чином, попереднє введення нітропрусиду натрію ефективно попереджало активацію МП і розвиток оксидативного стресу, які відбуваються під дією ФАО, що в свою чергу сприяло збереженню адекватного кровопостачання працюючого м'яза, усувало різке пригнічення сили м'язових скорочень і зниження ефективності використання кисню працюючим м'язом. Отже, результати застосування нітропрусиду натрію як екзогенного донора

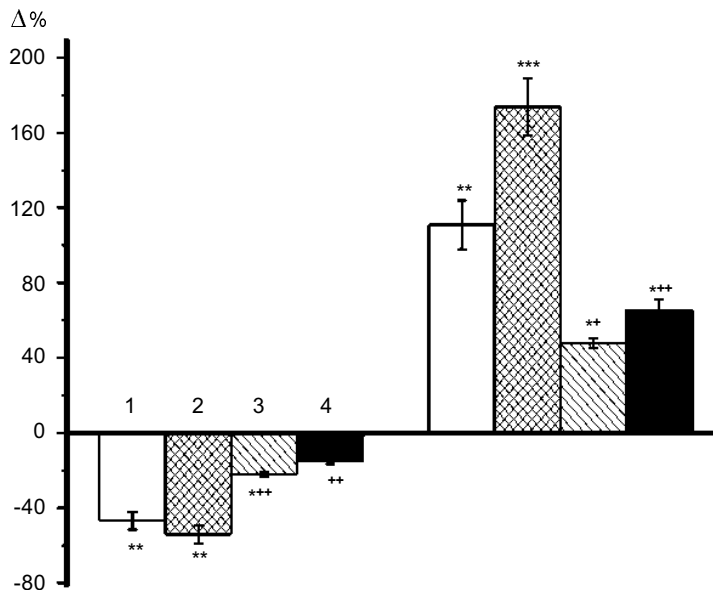


Рис.4. Зміни сили м'язових скорочень (а) і кисневої вартості роботи м'яза (б) під час його електричної стимуляції з різною частотою за умов попереднього введення феніларсиноксиду (n=6) і нітропрусиду натрію та феніларсиноксиду (n=6): 1 – феніларсиноксид при частоті 8 Гц, 2 – феніларсиноксид при частоті 40 Гц, 3 – феніларсиноксид і нітропрусид натрію при частоті 8 Гц, 4 – феніларсиноксид та нітропрусид натрію при частоті 40 Гц.

\*  $P < 0,05$ , \*\*  $P < 0,01$ , \*\*\*  $P < 0,001$  відносно контролю; \*  $P < 0,05$ , \*\*  $P < 0,01$  відносно показників зареєстрованих за умов дії феніларсиноксиду

NO мали виражений протекторний характер.

Отримані нами результати свідчать, що пригнічення синтезу NO призводило не тільки до очікуваних порушень регіонарних судинних ендотеліозалежних реакцій, а також до пригнічення сили м'язових скорочень. Це, на перший погляд, парадоксальне явище пояснюється тим, що малі дози NO чинять позитивний інотропний ефект і тому зменшення вмісту аутокоїда під дією інгібітора його синтезу спричинює негативний інотропний ефект [11]. Крім того, є дані про позитивний вплив малих доз NO на характер скорочень скелетних м'язів: такі дози сприяють зміні характеру скорочень у бік «швидких» м'язових волокон [11], отже, пригнічення синтезу NO робить м'яз «повільним». Вплив L-NMMA на споживання кисню та кисневу вартість роботи скелетного м'яза в наших експериментах збігається з даними, які було отримано на ізольованому серці [6]. Водночас дефіцит NO полегшує відкриття МП [9, 12].

У наших експериментах відкриття МП і розвиток оксидативного стресу під дією ФАО цілком закономірно призводили до виразного зменшення амплітуди функціональної гіперемії, ймовірно внаслідок пригнічення функції судинного ендотелію в шкірно-м'язовій ділянці задньої кінцівки собаки. Концентрація мітохондріального фактора, зареєстрована в цих експериментах, наближалася до отриманої за умов ішемії – реперфузії серця [2, 5, 7], і свідчила про значну активацію МП. Одночасно зареєстроване зменшення сили м'язових скорочень та ефективності використання кисню працюючим м'язом може бути пов'язаним із погіршенням кровопостачання. З іншого боку, більш вагомим у розвитку цих порушень є негативний вплив відкриття МП при дії ФАО та, як наслідок, характерне зниження продукції АТФ і вивільнення у цитозоль клітин значної кількості вільних радикалів [10], що приз-

водить до пригнічення сили скорочень литкового м'яза. Це зумовлювало також підвищення споживання кисню та вартості роботи.

В останній серії експериментів попередне введення нітропрусиду натрію попереджало або зменшувало активацію МП, що було підтверджено значним зменшення концентрації мітохондріального фактора в крові тварин. У свою чергу це сприяло збереженню адекватного кровопостачання працюючого м'яза, усувало різке пригнічення сили м'язових скорочень і зниження ефективності використання кисню працюючим м'язом. У цьому разі властивість оксиду азоту зменшувати чутливість скорочувальних елементів до кальцію за умов підвищення його внутрішньоклітинної концентрації під впливом ФАО [10] могла зіграти позитивну роль, попереджаючи розвиток контрактур. Отже, застосування нітропрусиду натрію як екзогенного донора NO зменшувало негативні ефекти активації МП. Таким чином, стимуляція синтетичної функції ендотелію або пряма активація конститутивної NO-синтази можуть бути антагоністами розвитку оксидативного стресу в цілісному організмі.

V.F. Sagach, A.Y. Boguslavskiy, A.V. Dmitrieva, S.N. Nadtochiy

#### THE ROLE OF NO AND MITOCHONDRIAL PERMEABILITY TRANSITION PORE IN THE REGULATION OF OXYGEN COST OF A SKELETAL MUSCLE CONTRACTION

On anaesthetized dogs the role NO and mitochondrial permeability transition pore (MPTP) in the regulation of regional blood circulation, efficiency of oxygen using, and muscle contraction force was investigated. Under different frequency stimulation it was shown, that short-term (30'') smoothly tetanic contraction (40 Hz) is more economic for a skeletal muscle than short-term (30'') single contractions (8 Hz) with respect to the efficiency of oxygen using. Injection NOS inhibitor L-NMMA (2,7 mg/kg, i.a.) resulted in pronounced fall of a functional hyperemia magnitude ( $P<0,01$ ), significant reduction of the muscle contractions force ( $P<0,01$ ), and efficiency of oxygen using ( $P<0,01$ ), in m.gastrocnemicus, in comparison with control. Pretreat-

ment with an exogenous activator of MPTP phenylarsine oxide (PAO, 0,2 mg/kg, i.a.) caused a marked inhibition of an endothelium-dependent vessels dilation on skin-muscle region of rear limb. At the same time the muscle contractions force was significantly decreased ( $P < 0,01$ ) and efficiency of oxygen using was diminished too ( $P < 0,01$ ). This was accompanied by an appearance in blood from v. femoralis mitochondrial factor (MF), indicating MPTP activation. Preliminary injection of the exogenous NO donor sodium nitroprusside (0,2 mg/kg, iv) prevented considerably an inhibition of a dilation vessels reserve, a fall of muscle contractions force ( $P < 0,01$ ) and considerably reduced oxygen cost ( $P < 0,01$ ) of a m.gastercnemicus work also. The concentration of MF in blood from v. femoralis also was considerably reduced ( $P < 0,001$ ) that has been the evidence of MPTP inhibition. Thus, activation of MPTP and development of oxidative stress resulted in endothelium dysfunction, a force of muscle contraction diminishing and a significant decrease in efficiency of oxygen using. NO essentially reduced the negative effects of MPTP activation and was antagonist of oxidative damages development.

*A.A. Bogomoletz Institute of Physiology National Academy of Sciences of Ukraine, Kiev*

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Агоджян Н.А., Багиров М.М., Березовский В.А. и др. Словарь справочник по физиологии и патофизиологии дыхания. – К: Наук. думка, 1984. – 256 с.
2. Надточій С.М., Богуславський А.Ю., Сагач В.Ф. Вивчення стабільного фактору мітохондріального походження *in vivo* // Фізіол. журн. – 2003. – **49**, №5. – С.25–31.
3. Сагач В.Ф., Вавілова Г.Л., Струтинська Н.А., Акопова О.В. Вплив індукторів та інгібіторів мітохондріальної пори на її утворення та на вивільнення неіндентифікованого мітохондріального фактора // Там само. – №1. – С.3–12.
4. Сагач В.Ф., Дмитриева А.В. Исследование роли эндотелия в развитии реакций коронарных сосудов различного генеза // Кардиология. – 1990. – **30**, №1. – С.62–65.
5. Сагач В.Ф., Дмитриева А.В., Шиманська Т.В., Надточій С.М. Фактор, який вивільнюється під час реперфузії ішемізованого серця, дослідження впливу на міокард, коронарні та периферичні судини // Фізіол. журн. – 2002. – **48**, №1. – С.3–8.
6. Сагач В.Ф., Шиманська Т.В., Надточій С.М. Вивчення ролі оксиду азоту у змінах споживання кисню та кисневої вартості роботи серцевого м'яза // Там само. – 2000. – **46**, №2. – С.33–38.
7. Сагач В.Ф., Шиманська Т.В., Надточій С.М. Фактор, який вивільнюється під час реперфузії ішемізованого серця, може бути маркером відкриття мітохондріальної пори // Фізіол. журн. – 2003. – **49**, №4. – С. 7–13.
8. Borutaite V., Morkuniene R., Brown G.C. Nitric oxide donors, nitrosothiols and mitochondrial respiration inhibitors induce caspase activation by different mechanisms // FEBS Let. – 2000. – **467**. – P.155–159.
9. Brookes P. S., Salinas E. P., Darley-Usmar K. et al. Concentration-dependent effect of nitric oxide on mitochondrial permeability transition and cytochrome c release // J. Biol. Chem. – 2000. – **275**. – P. 20474–20479.
10. Korge P., Goldhaber J.I., Weiss J.N. Phenylarsine oxide induced mitochondrial permeability transition, hypercontracture, and cardiac cell death // Amer. J. Physiol. – 2001. – **280**. – P.H2203–H2213.
11. Marechal G., Gailly P. Effects of nitric oxide on the contraction of skeletal muscle // Cell. Mol. Life Sci. – 1999. – **55** (8–9). – P. 1088–1102.
12. Moncada S., Erusalimski J. Does nitric oxide modulate mitochondrial energy generation and apoptosis? // Nat. Rev. Mol. Cell. Biol. – 2002. – **3**. – P.214–220.
13. Ravagnan L., Roumier T., Kroemer G. Mitochondria, the killer organelles and their weapons // J. Cell. Physiol. – 2002. – **192**. – P.131–137.
14. Sastre J., Pallardo F.V., Vina J. Mitochondrial oxidative stress play a key role in aging and apoptosis // Life. – 2000. – **49**. – P. 427–435.
15. Sculachev V.P. Mitochondrial physiology and pathology; concepts of programmed death of organelles, cells and organisms // Mol. Asp. Med. – 1999. – **20**. – P. 139–184.
16. Taimor G., Hofstaetter B., Piper H.M. Apoptosis induction by nitric oxide in adult cardiomyocytes via cGMP-signaling and its impairment after simulated ischemia // Cardiovasc. Res. – 2000. – **45**. – P. 588–594.
17. Xie Y., Shen W., Zhao G. Role of endothelium-derived nitric oxide in the modulation of canine myocardial mitochondrial respiration *in vitro*. Implications for the development of heart failure // Circulat. Res. – 1996. – **73**, №3. – P.381–387.