

А.Ю. Богуславський, А.В. Дмитрієва., В.Ф. Сагач

Роль мітохондріальної пори в розвитку стомлення скелетного м'яза собаки

На наркотизованих собаках досліджували роль мітохондріальної пори (МП) в розвитку утомлення ікроножної м'язи собаки. В контрольній серії експериментів було показано, що десять кратковременних електричних стимуляцій приводили до вираженому зменшенню сили м'язових скорочень і різкому підвищенню кислородної вартості роботи ікроножної м'язи, відносно вихідних показувальників. Зареєстроване утомлення сили м'язових скорочень свідчувало про розвиток утомлення ікроножної м'язи собаки, що супроводжувалося появою в крові, відтоку від працюючої м'язи, мітохондріального фактора (МФ), який, як показано нами раніше, є маркером відкриття МП. Передварительне введення селективного блокувача відкриття МП циклоспорина А привело до суттєвому зменшенню концентрації МФ в відтоку від працюючої м'язи крові порівняно з показувальниками, зареєстрованими в контрольних умовах. Використання іншого інгібітора МП мелатоніну передувало утомленню сили м'язових скорочень і зменшенню ефективності використання кисню працюючої м'язи при умовах, аналогічних контрольним. В цьому випадку утомлення ікроножної м'язи не розвивалося, а концентрація МФ в відтоку від працюючої м'язи крові була суттєво нижче, ніж в контролі. Це свідчувало про відсутність відкриття МП. Розвиток утомлення супроводжувалося утомленням сили м'язових скорочень, вираженим зменшенням ефективності використання кисню ікроножної м'язи, що передувало інгібіторами відкриття МП. Таким чином, відкриття МП лежить в основі розвитку утомлення працюючої скелетної м'язи.

ВСТУП

Серед механізмів розвитку м'язового стомлення виділяють центральні (гальмування в моторних нервових центрах) і периферичні нервові та гуморальні механізми: виснаження пулів нейромедіатора або порушення збудливості пре- та постсинаптичних мембран, недостатнє кровопостачання м'яза, формування некомпенсованої кисневої заборгованості, що призводить до пригнічення процесів окисного фосфорилування та значного підвищення концентрації лактату й інших кислих продуктів метаболізму в саркоплазмі міоцитів [8, 12].

Нині відомі та активно використовуються декілька критеріїв стомлення скелетного м'яза (підвищення вмісту лактату або креатинфосфокінази, а також зменшення рН крові, що відтікає від працюючого м'яза; порушення часових параметрів рефлекторної реакції тощо) і серед них зберігає свою актуальність критерій широко впроваджений в наукових школах Г.В. Фольборта та П.М. Серкова – значне зменшення працездатності скелетного м'яза, тобто виразне пригнічення сили м'язових скорочень.

Сучасні наукові дані та результати наших попередніх досліджень свідчать, що вплив різних за природою індукторів відкриття мітохондріальної пори (МП)

© А.Ю. Богуславський, А.В. Дмитрієва., В.Ф. Сагач

супроводжується істотним зменшенням скорочувальної активності міокарда або скелетного м'яза, що, можливо, і зумовлене відкриттям МП [3, 5, 18]. Ця структура являє собою неселективний канал на внутрішній мембрані мітохондрії, крізь який, у разі пошкодження клітини, в цитозоль може вивільнюватися цілий спектр низькомолекулярних речовини ($M_r < 1500$ Да) [9, 11, 17]. Тригерами відкриття МП на клітинному рівні можуть бути збільшення внутрішньоклітинної концентрації Ca^{2+} , значне підвищення вмісту вільнорадикальних сполук, пригнічення окисного фосфорилування. Дія цих чинників спричинює відкриття МП, що, в свою чергу, призводить до колапсу мітохондріального мембранного потенціалу, пригнічення енергетичного стану клітини та всіх енергозалежних процесів, подальшого збільшення продукції вільнорадикальних сполук, порушення цілісності мембранних структур клітини, апоптозу або некрозу клітин [10, 15, 16].

До недавнього часу реєстрація відкриття МП була можливою лише в експериментах *in situ* або *in vitro* за допомогою методів конфокальної мікроскопії та спектрофотометричних методів [13]. Застосування цих методик за умов цілісного організму для визначення відкриття МП та одночасна реєстрація функціональних показників роботи органа були неможливими.

Нами було розроблено метод визначення відкриття МП в експериментах *in vivo* за реєстрацією у відтікаючій від органа крові мітохондріального фактора (МФ), який за нашими даними є маркером відкриття МП [2, 4, 6]. Це дає можливість визначити відкриття МП і паралельно реєструвати функціональний стан працюючого скелетного м'яза та гемодинамічні реакції в шкіро-м'язовій ділянці задньої кінцівки собаки.

Метою цієї роботи стало визначення ролі відкриття МП у розвитку стомлення скелетного м'яза.

МЕТОДИКА

Проведено три серії експериментів (контрольна, серії з використанням мелатоніну та циклоспорину А) на 16 безпородних собаках з премедикацією кетаміном (5 мг/кг внутрішньом'язово) під хлоралозо-уретановим наркозом (0,05 та 0,5 г/кг внутрішньовенно). Як антикоагулянт використовували гепарин у дозі 500 од./кг.

Під час операційної підготовки відпарувували та катетеризували праву яремну вену, а також судини правого стегна – стегнові артерію і вену. Тиск у стегновій артерії реєстрували за допомогою тензодатчика 746 ("Elema", Швейцарія), кровотік – за допомогою електромагнітного флоуметра РКЕ-2-БІ. Розраховували середній артеріальний тиск (САТ) та судинний опір (СО) у басейні стегнової артерії. Кров забирали з правих стегнових артерії і вени та визначали в ній парціальне напруження кисню (pO_2) за допомогою мікрогазоаналізатора BMS 3 Mk2 ("Radiometer", Данія). На підставі показників кровопостачання та напруження кисню розраховували споживання кисню та кисневу вартість роботи м'яза [1].

Навантаження литкового м'яза відтворювали за схемою: десять короткотривалих (30 с) електричних стимуляцій (8 Гц, 5 мс, 20 В) з інтервалом 5 с. Час відпочинку між пачками стимуляцій становив не менше ніж 20–25 хв. М'язові скорочення відтворювали в режимі, наближеному до ізометричного. Силу м'язових скорочень реєстрували за допомогою тензометричного датчика.

Реєстрацію всіх показників регіонарної гемодинаміки та скорочувальної активності м'яза проводили синхронно за допомогою полікардіографа "Mingograf-82" ("Siemens – Elema", Німеччина–Швейцарія). Проміжні результати та оригінальні записи обробляли за допомогою програм Global Lab V2.4 та ORIGIN 6.0.

Для пригнічення відкриття МП використовували селективний інгібітор циклоспорин А ("Sigma", США) в дозі 0,012 мг/кг, який розчиняли у мінімальному об'ємі етилового спирту. Потім розчинений циклоспорин А доводили фізіологічним розчином до 20 мл і повільно вводили тваринам у стегнову вену за 10 хв до початку електричних стимуляцій. Також використовували мелатонін (Україна) в дозі 0,75 мг/кг, який розчиняли в 20 мл фізіологічного розчину та повільно вводили в стегнову вену за 20 хв до початку електричних стимуляцій.

Проби крові для спектрофотометричного аналізу відбиралися у вихідному стані та після введення препаратів. Визначення МФ у пробах сироватки крові проводили за методикою описаною раніше [2]. Функціональну криву залежності оптичної густини поглинання від довжини хвилі будували за допомогою програми ORIGIN 6.0. Статистичну обробку результатів проводили за допомогою критерію t Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

За умов навантаження литкового м'яза відбувалося поступове підвищення кровотоку в басейні стегнової артерії. Максимальні значення функціональної гіперемії реєстрували на 10-й стимуляції (рис. 1,а). При цьому кровотік підвищувався з $47,5 \pm 3,59$ до $64 \text{ мл/хв} \pm 4,58 \text{ мл/хв}$ ($P < 0,05$). СО у басейні стегнової артерії поступово зменшувався впродовж усього періоду стимуляції м'яза, але максимальне зниження було зареєстровано під час 10-ї стимуляції: $(1,47 \pm 0,15) \text{ мм рт. ст.} \cdot \text{хв} \cdot \text{мл}^{-1}$ порівняно з $(2,56 \pm 0,25) \text{ мм рт. ст.} \cdot \text{хв} \cdot \text{мл}^{-1}$ ($P < 0,001$) у вихідному стані. Незважаючи на збільшення кровотоку в басейні стегнової артерії, сила м'язових скорочень знижувалася вже після 2-ї стимуляції, а після 5-ї – відбувалося вірогідне пригнічення скорочувальної активності литкового м'яза: сила скорочень м'яза під час 5-ї стимуляції

була $3,71 \text{ Н/кг} \pm 0,2 \text{ Н/кг}$ порівняно з $6,16 \text{ Н/кг} \pm 0,3 \text{ Н/кг}$ ($P < 0,01$) під час 1-ї стимуляції (рис. 2,а). Прогресуюче зниження сили м'язових скорочень відбувалося до 10-ї стимуляції, коли вона становила $3,52 \text{ Н/кг} \pm 0,2 \text{ Н/кг}$ ($P < 0,01$). Різке та виразне пригнічення скорочувальної активності литкового м'яза протягом серії з 10 електричних стимуляцій супроводжувалося значним підвищенням кисневої вартості його роботи (див. рис. 1,а). Так, якщо киснева вартість роботи литкового м'яза при 1-й стимуляції ста-

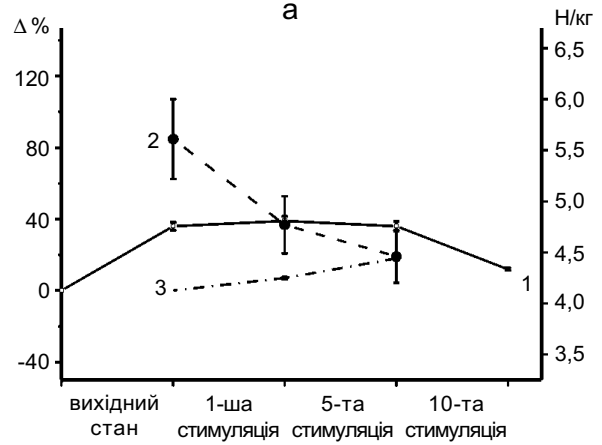
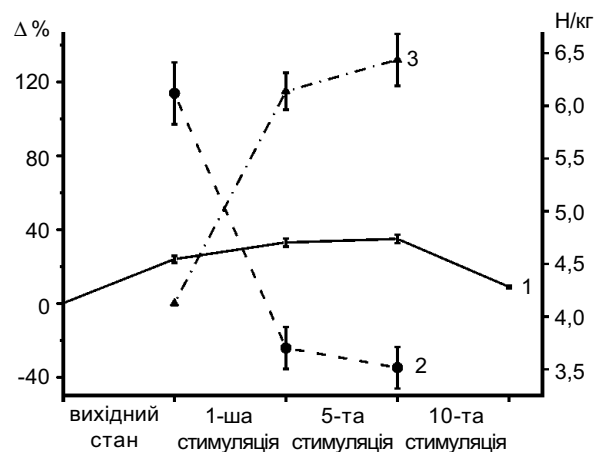


Рис. 1. Зміни амплітуди робочої гіперемії (1), сили (2) та кисневої вартості роботи (3) при електричній стимуляції литкового м'яза в контролі (а) та після попереднього введення мелатоніну (б). Амплітуду робочої гіперемії та кисневу вартість роботи представлено у відносних величинах, силу – в абсолютних величинах

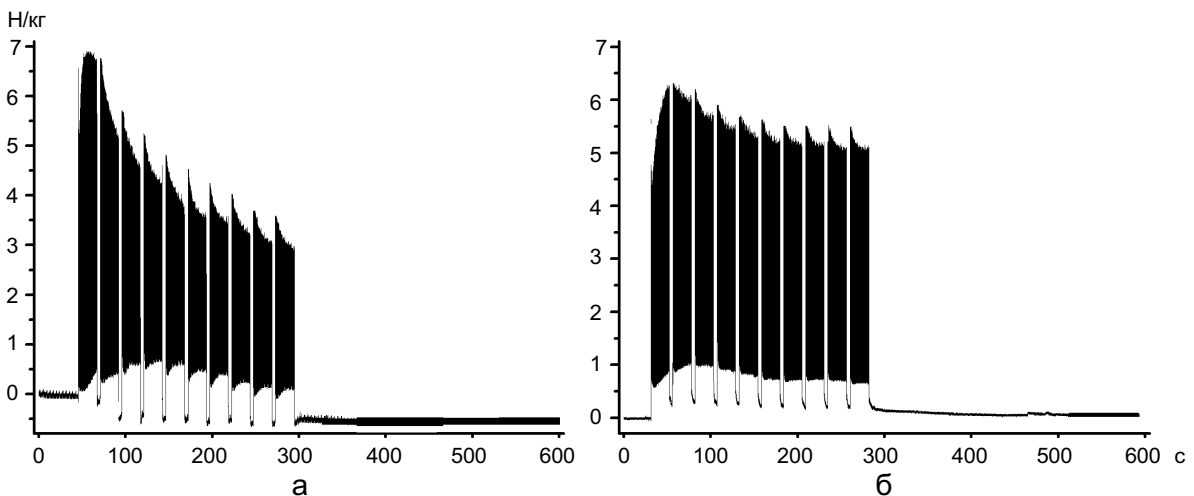


Рис. 2. Зміни сили скорочення литкового м'яза при електричній стимуляції в контролі (а) та після попереднього введення мелатоніну (б)

новила $99 \text{ мл} \cdot \text{хв}^{-1} \cdot \text{Н}^{-1} \cdot \text{кг} \pm 8,16 \text{ мл} \cdot \text{хв}^{-1} \cdot \text{Н}^{-1} \cdot \text{кг}$, то на 5-й стимуляції вона була вже $212 \text{ мл} \cdot \text{хв}^{-1} \cdot \text{Н}^{-1} \cdot \text{кг} \pm 17,7 \text{ мл} \cdot \text{хв}^{-1} \cdot \text{Н}^{-1} \cdot \text{кг}$ ($P < 0,01$), а на 10-й стимуляції – $256 \text{ мл} \cdot \text{хв}^{-1} \cdot \text{Н}^{-1} \cdot \text{кг} \pm 15,18 \text{ мл} \cdot \text{хв}^{-1} \cdot \text{Н}^{-1} \cdot \text{кг}$ ($P < 0,01$). Різке пригнічення скорочувальної активності та істотне зменшення ефективності використання кисню впродовж навантаження литкового м'яза свідчили про розвиток його стомлення.

Спектрофотометричний аналіз проб сироватки крові, зібраних зі стегнової вени після 5-ї стимуляції литкового м'яза, коли було зареєстровано вірогідне зниження сили м'язових скорочень, показав наявність у сироватці крові МФ, визначеного нами раніше [2, 3]. Ми реєстрували збільшення оптичної густини поглинання розчину на $0,272 \pm 0,02$ у діапазоні хвиль 240–250 нм (рис. 3). Визначена величина МФ за умов стомлення скелетного м'яза практично не відрізнялося від результатів, отриманих нами за умов ішемії–реперфузії серця, чи застосування активатора МП феніларсин-оксиду (ФАО) [2, 14].

Для доведення того, що зареєстрований нами після 5-ї стимуляції литкового м'яза МФ є МП-залежним, було проведено серію

дослідів із використанням селективного блокатора відкриття МП – циклоспорину А. У цій серії дослідів спостерігалось критичне зменшення концентрації МФ у пробах сироватки крові, відтікаючої від працюючого м'яза (див. рис. 3). При цьому амплітуда оптичної густини поглинання

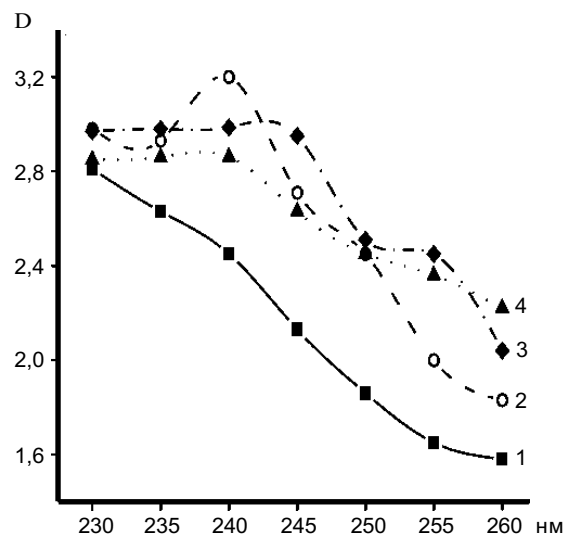


Рис. 3. Зміни оптичної густини поглинання сироватки крові відтікаючої від литкового м'яза: 1 – кров, зібрана до стимуляції (контроль); 2 – після 5-ї стимуляції; 3 – після 5-ї стимуляції м'яза на фоні дії мелатоніну; 4 – після 5-ї стимуляції м'яза на фоні дії циклоспорину А

розчину після 5-ї стимуляції була суттєво меншою, ніж у контролі та становила лише $0,012 \pm 0,001$ ($P < 0,001$).

Результати наших досліджень вказують на те, що розвиток стомлення литкового м'яза супроводжується появою у пробах сироватки крові значного вмісту МФ, що свідчить про відкриття МП. Водночас розвиток стомлення скелетного м'яза супроводжується виразним пригніченням сили м'язових скорочень та істотним зменшенням ефективності використання кисню працюючим м'язом, про що свідчить значне підвищення кисневої вартості роботи м'яза.

У наступній серії експериментів м'язове навантаження створювали на фоні дії іншого інгібітора МП – мелатоніну, який на відміну від циклоспорину А не справляє на цілісний організм негативного впливу. З літературних даних відомо, що мелатонін є не тільки природним антиоксидантом, а також здатний прямо пригнічувати відкриття МП [7]. Електрична стимуляція литкового м'яза на фоні дії мелатоніну супроводжувалась, як і в контролі поступовим посиленням кровотоку в басейні стегнової артерії (див. рис. 1,б). При цьому функціональна гіперемія вірогідно не відрізнялася від контролю. Зміни СО також були подіб-

ними до контрольних. Проте динаміка сили м'язових скорочень при попередньому застосуванні мелатоніну суттєво відрізнялася від контрольної реакції (див. рис. 2). Так, у цій серії дослідів, порівняно з контролем, не відбувалося такого різкого пригнічення сили м'язових скорочень протягом 10 стимуляцій м'яза. Після 5-ї стимуляції сили м'язових скорочень зменшувалась з $5,61 \pm 0,39$ до $4,77 \text{ Н/кг} \pm 0,28 \text{ Н/кг}$, що вірогідно вище від контрольних показників ($P < 0,01$). Пригнічення сили м'язових скорочень під час 10-ї стимуляції до $4,46 \text{ Н/кг} \pm 0,26 \text{ Н/кг}$ було значно меншим, ніж у контролі – $3,52 \text{ Н/кг} \pm 0,2 \text{ Н/кг}$ ($P < 0,01$). При попередньому застосуванні мелатоніну не відбувалося такого різкого, як у контролі, підвищення кисневої вартості роботи литкового м'яза впродовж стимуляцій (див. рис. 1, 4,б). На першій стимуляції киснева вартість роботи м'яза вірогідно не відрізнялася від контрольних значень і становила $124 \text{ мл} \cdot \text{хв}^{-1} \cdot \text{Н}^{-1} \cdot \text{кг} \pm 12 \text{ мл} \cdot \text{хв}^{-1} \cdot \text{Н}^{-1} \cdot \text{кг}$. Протягом наступних стимуляцій киснева вартість роботи м'яза збільшувалась, але значною меншою мірою, ніж у контролі. Так, під час 5-ї стимуляції вона становила $133 \text{ мл} \cdot \text{хв}^{-1} \cdot \text{Н}^{-1} \cdot \text{кг} \pm 9,3 \text{ мл} \cdot \text{хв}^{-1} \cdot \text{Н}^{-1} \cdot \text{кг}$, а на 10-й стимуляції – тільки $146 \text{ мл} \cdot \text{хв}^{-1} \cdot \text{Н}^{-1} \cdot \text{кг} \pm 7,4 \text{ мл} \cdot \text{хв}^{-1} \cdot \text{Н}^{-1} \cdot \text{кг}$, що вірогідно

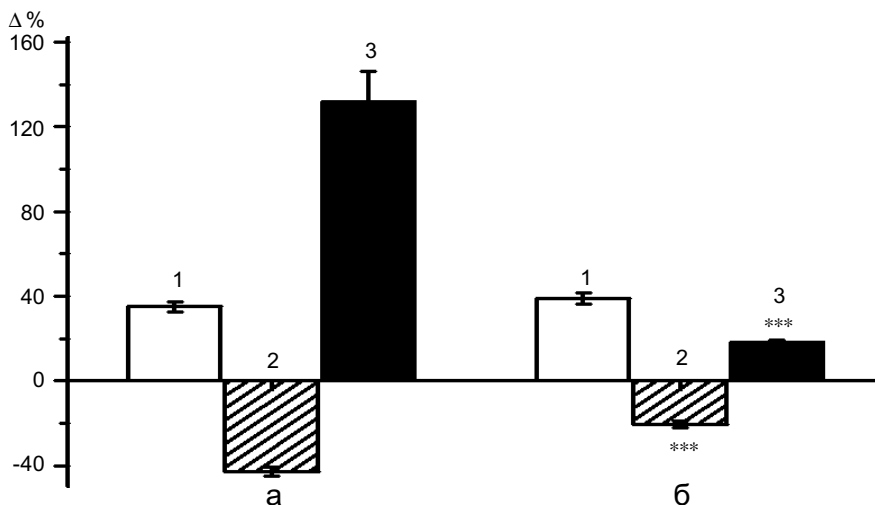


Рис. 4. Зміни показників функціональної гіперемії (1), сили (2) та кисневої вартості роботи (3) під час навантаження литкового м'яза: а – контроль; б – введення мелатоніну. *** $P < 0,001$ відносно контролю

менше, ніж у контролі ($P < 0,001$). Отже, силові та кисневі показники роботи литкового м'яза при застосуванні мелатоніну значно кращі порівняно з контрольними.

Результати спектрофотометричного аналізу проб сироватки крові, зібраних із стегнової вени після 5-ї стимуляції (аналогічно контролю) литкового м'яза на фоні дії мелатоніну, свідчать про значно меншу, ніж у контролі концентрацію МФ у відтікаючій від працюючого м'яза крові. Збільшення оптичної густини поглинання розчину в цій серії експериментів становило лише $0,016 \pm 0,008$ ($P < 0,001$).

Таким чином, одержані результати свідчать про те, що при попередньому введенні мелатоніну не відбувається відкриття МП під час навантаження скелетного м'яза, що, в свою чергу, попереджає виражене пригнічення його скорочувальної активності та розвиток стомлення, а також запобігає різкому збільшенню кисневої вартості роботи литкового м'яза.

Згідно з нашими результатами, сила скорочень литкового м'яза впродовж стимуляцій у контрольній серії експериментів прогресивно знижується (див. рис. 1,а). На 5-й стимуляції її зниження, порівняно з вихідними значеннями, було настільки виразним ($40 \% \pm 2,9 \%$), що можна було говорити про розвиток стомлення литкового м'яза. Слід зазначити, що за літературними даними критерієм стомлення скелетного м'яза є значне пригнічення скорочувальної активності, при якому сила м'язових скорочень знижується більш ніж на 30 % порівняно з вихідним рівнем. Протягом наступних стимуляцій динаміка скорочувальної активності литкового м'яза характеризувалася подальшим пригніченням сили його скорочень. Серед чинників, які зумовлюють таке істотне пригнічення сили скорочень литкового м'яза, на нашу думку, можна виділити робочу гіпоксію та різке

підвищення міоплазматичної концентрації Ca^{2+} . Важливо, що вираженість дії цих чинників знаходиться в прямій залежності від інтенсивності та тривалості навантаження м'яза. Впродовж навантаження виснажується енергетичний потенціал скелетного м'яза, що супроводжується посиленням ступеня робочої гіпоксії, подальшим збільшенням саркоплазматичної концентрації кальцію, що, в свою чергу, може призвести до відкриття МП [10, 15, 16]. Дійсно, після 5-ї стимуляції ми реєстрували в крові, відтікаючій від працюючого м'яза, значну концентрацію МФ, що свідчило про відкриття МП. Ці результати не відрізняються від спектрофотометричних даних, які зареєстровані за умов ішемії–реперфузії серця, чи застосування хімічного активатора МП ФАО [2, 6] та вірогідно відрізняються від показників, зареєстрованих за умов дії антиоксиданту мелатоніну чи селективного блокатора активації МП циклоспорину А. Відомо, що відкриття МП призводить до пригнічення клітинного дихання, різкого порушення синтезу АТФ і вільнорадикального вибуху [15, 16]. За цих умов відбувається виразне пригнічення скорочувальної сили м'яза та істотне зменшення ефективності використання кисню працюючим м'язом: можливо, що не весь кисень, який потрапляє до м'яза з кров'ю залучається до циклу реакцій, спрямованих на синтез АТФ, а збільшує інтенсивність утворення вільнорадикальних сполук. Отримані результати збігаються з даними наших попередніх досліджень, в яких було показано суттєве пригнічення сили м'язових скорочень і значне підвищення кисневої вартості роботи литкового м'яза при попередньому введенні активатора МП ФАО [3].

Премедикація інгібітором відкриття МП мелатоніном значно зменшувала чутливість МП до відкриття та ефективно його попереджала протягом навантаження литкового м'яза (рис. 3). При цьому не

відбувалося такого різкого пригнічення сили м'язових скорочень і зменшення ефективності використання кисню працюючим м'язом (див. рис. 1,б, 4), як у контролі. Таким чином, серія з десяти електричних стимуляцій на фоні премедикації мелатоніном не викликала стомлення литкового м'яза.

Отже, одержані результати свідчать, що відкриття МП може відігравати значну роль у розвитку стомлення скелетного м'яза, потенціуючи прогресивне зменшення сили м'язових скорочень і ефективності використання кисню працюючим скелетним м'язом. Мелатонін, пригнічуючи чутливість МП до відкриття, ефективно попереджав пригнічення сили скорочення м'яза та зменшення ефективності використання кисню працюючим литковим м'язом під час його навантаження.

A.Y. Boguslavskiy, A.V. Dmitrieva, V.F. Sagach

THE ROLE OF THE MITOCHONDRIAL PERMEABILITY TRANSITION PORE IN THE DEVELOPMENT OF A DOG'S SKELETAL MUSCLE FATIGUE

On anaesthetized dogs the role of the mitochondrial permeability transition pore (mPTP) in the development of the m. gastrocnemius fatigue was investigated. In a control series of experiments it was shown, that 10 short-term (30") electrical stimulation (8 Hz, 5 ms, 20 V) with 5" interval resulted in significant reduction of the muscle contractions force (more than 40%) and considerably increased oxygen cost of a m.gastrocnemius work (more than 130%), comparison with initial parameters. The registered inhibition of the muscle contraction force pointed on the development of m. gastrocnemius fatigue, that was accompanied by an appearance in blood from v. femoralis mitochondrial factor (MF), which, as shown by us earlier, is a marker of the mPTP opening. Preliminary injection of selective inhibitor of the mPTP opening cyclosporine A (0,012 mg/kg, i.v.) resulted in the pronounced fall of the MF concentration in blood from v. femoralis, in comparison with the parameters registered under control conditions. Pretreatment with the another inhibitor of the mPTP opening melatonin (0,75 mg/kg, i.v.) prevented inhibition of the muscle contractions force and reduction of the efficiency of oxygen using by m.gastrocnemius under conditions similar control. Thus, m.gastrocnemius fatigue didn't develop, and the MF concentration in blood from v. femoralis was much lower, than in the control, that testified to absence of the mPTP opening. So then, fatigue development was accompa-

nied by inhibition of the muscle contractions force, marked reduction of the efficiency of oxygen using by m.gastrocnemius that was prevented by the mPTP opening inhibitors. Thus, the mPTP opening can underlie the development of the working skeletal muscle fatigue.

A.A. Bogomoletz Institute of Physiology, National Academy of Science of Ukraine, Kiev

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Агаджанян 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., Богуславський А.Ю., Дмитрієва А.В., Надточій С.Н. Роль NO та мітохондріальної пори в регуляції кисневих режимів працюючого скелетного м'яза // Там само. – 2004. – 50, №2. – С.19–26.
4. Сагач В.Ф., Вавілова Г.Л., Струтинська Н.А., Акопова О.В. Вплив індукторів та інгібіторів мітохондріальної пори на її утворення та на вивільнення неідентифікованого мітохондріального фактора // Там само. – 2003. – 49, №1. – С.3–12.
5. Сагач В.Ф., Дмитрієва А.В., Шиманська Т.В., Надточій С.М. Фактор, який вивільнюється під час реперфузії ішемізованого серця, дослідження впливу на міокард, коронарні та периферичні судини // Там само. – 2002. – 48, №1. – С.3–8.
6. Сагач В.Ф., Шиманська Т.В., Надточій С.М. Фактор, який вивільнюється під час реперфузії ішемізованого серця, може бути маркером відкриття мітохондріальної пори // Там само. – 2003. – 49, №4. – С.6–12.
7. Andrabi S.A., Horn T.F.W. et al. Direct inhibition of the mitochondrial permeability transition pore: a possible mechanism responsible for antiapoptotic effects of melatonin // The FASEB J. – 2004. In press.
8. Bruton J.D., Lannergren J., Westerblad H. Mechanisms underlying the slow recovery of force after fatigue: importance of intracellular calcium // Acta Physiol. Scand. – 1998. – 162. – P. 285–293.
9. Crompton M. The mitochondrial permeability transition pore and its role in cell death // Biochem. J. – 1999. – 341. – P.233–249.
10. Crompton M., Barksby E., Johnson N., Capano M. Mitochondrial intermembrane junctional complexes and their involvement in cell death // Biochimie. – 2002. – 84. – P.143–152.
11. Felix S.B., Stangl V., Frank T.M., Harms C. et al. Release of a stable cardiodepressant mediator after myocardial ischemia during reperfusion. // Cardiovasc. Res. – 1997. – 35. – P. 68–79.

12. Fitts R.H., Balog E.M. Effect of intracellular and extracellular ion changes on E-C coupling and skeletal muscle fatigue // *Acta Physiol. Scand.* – 1996. – **156**. – P. 169–181.
13. Halestrap A., Mcstay G., Clarke S. The permeability transition pore complex: another view // *Biochimie.* – 2002. – **84**. – P.153–166.
14. Korge P., Goldhaber J., Weiss J. Phenylarsine oxide induces mitochondrial permeability transition, hypercontracture, and cardiac cell death // *Amer. J. Physiol. Heart. Circulat. Physiol.* – 2001. – **280**. – P.H2203–H2213.
15. Ravagnan L., Roumier T., Kroemer G. Mitochondria, the killer organelles and their weapons // *J. Cell. Physiol.* – 2002. – **192**. – P. 131–137.
16. Sculachev V.P. Mitochondrial physiology and pathology; concepts of programmed death of organelles, cells and organisms // *Mol. Asp. Med.* – 1999. – **20**. – P. 139–184.
17. Stangl V., Baumann G., Stangl K., Felix S.B. Negative inotropic mediators released from the heart after myocardial ischemia-reperfusion // *Cardiovasc. Res.* – 2002. – **53**, № 1. – P. 12–30.
18. Weiss J.N., Korge P., Honda H.M., Ping P. Role of the mitochondrial permeability transition in myocardial disease // *Circulat. Res.* – 2003. – **93**. – P. 292–301.

Ін-т фізіології ім. О.О.Богомольця НАН України, Київ

*Матеріал надійшов
до редакції 1.07.2004*