

К.В. Розова, Т.В. Трепацька, Л.Г. Горяна, М.Г. Дубова, І.М. Маньковська

Генетично детерміновані органоспецифічні зміни деяких морфометричних характеристик тканин організму при різних екзогенних впливах

Исследовали органоспецифические изменения ультраструктуры и морфофункционального состояния различных тканей организма (легкие, миокард, мышечная ткань, мягкие ткани пародонта и продолговатый мозг), которые могли бы свидетельствовать о включении генетических факторов при условии развития в организме гипоксии различного генеза. Проведенные исследования свидетельствуют о наличии выраженной органоспецифичности структурной реакции тканей, клеток и органелл в организме при различных возбуждающих воздействиях. Такие реакции подтверждают наличие разной интенсивности экспрессии генов, отвечающих за изменения ультраструктуры, интенсивность которой определяется как видом, силой и длительностью воздействия, так и принадлежностью к определенному органу. Изменения ультраструктуры в большей степени определяются „внутриклеточными” и/или „внутриклеточными” факторами, которые могут быть детерминированы генетически, чем генетически закрепленными системными реакциями, что подтверждается разным ответом на возбуждающие факторы со стороны тканей организма у животных, имеющих генетически обусловленную адаптированность к условиям среднегорья или различный уровень потребления кислорода.

ВСТУП

В останні роки для пояснення змін, що виявляються в ультраструктурі та морфофункціональному стані органів і тканин живого організму в різних умовах існування, залучають процеси, які є генетично детермінованими, пов'язаними з експресією одного або кількох генів. До недавнього часу домінувала думка, що це є неспецифічні реакції, які проявляються у більшості клітин організму, а їх вираженість зумовлюється силою збуджувального фактора [6, 10, 12]. З розвитком генетичних методів дослідження прийшло розуміння того, що клітини різних органів неоднакові за локалізацією та інтенсивністю експресії генів, які відповідають за певні клітинні функції. Тому значний інтерес представляє дослідження генетичного контролю проникності цито-

плазматичних мембран для рідини в тканинах різних органів. Це є особливо важливим в умовах розвитку в організмі гіпоксичних станів різного походження.

Нині виявлено наявність так званих „аквапор” (AQP) – родини каналів для рідини та дрібних молекул, функціонування яких детермінується п'ятьма генами. При цьому доведено їх виражену органоспецифічність. Гомеостаз сурфактантів легень значною мірою визначається SP-D-геном. Дослідження, проведені на мишах з його дефіцитом показали, що у легенях таких тварин спостерігається гіпертрофія пневмоцитів II типу, які містять гігантські ламелярні тільця [11, 16]. У клітинах, що мають відношення до синтезу легеневих сурфактантів, доведено також важливість експресії GM-CSF (від англ. granulocyte-macrophage colony-stimulating factor) [22]. За

© К.В. Розова, Т.В. Трепацька, Л.Г. Горяна, М.Г. Дубова, І.М. Маньковська

допомогою GM-CSF регулюється проліферація та диференціація відповідних клітин, а також катаболізм сурфактантів. Підвищена експресія GM-CSF не тільки призводить до проліферації та активації макрофагів, гіпертрофії і гіперплазії пневмоцитів II типу, але й збільшує синтез фосфоліпідів і протеїнів, що у свою чергу супроводжується підвищенням кліренсу сурфактантів [15,18].

Дослідження ультраструктури міокарда при негативних впливах на організм, у першу чергу, виявляє пошкодження попереочної смугастості м'язових волокон, що відображає порушення структури саркомерів. Такі зміни значною мірою пов'язані з геном β МуНС (від англ. β -myosin heavy chain). Певна роль у цьому процесі належить і гену α МуНС (від англ. α -myosin heavy chain (meromyosin)), котрий однак частіше передає свою функцію β МуНС-гену [19]. Якщо β МуНС кДНК експресується у мРНК, то результатом цього є зміна протеїнів міозину.

Значно більша увага приділяється дослідженням впливу генетичних факторів на морфофункціональний стан мітохондрій. Нині відомо, що в біогенезі останніх, а також в зміні їх ультраструктури, важлива роль належить факторам P66Shc, PPAR, NRF-1 та/або NRF-2, Sp1. Однак є лише поодинокі відомості про орґано- та тканино-специфічність експресії факторів біо- та морфогенезу мітохондрій, це особливо стосується впливу на організм додаткових збуджувальних факторів [17,21].

Слід окремо зазначити, що в літературі є лише поодинокі дані щодо можливого впливу генетичних факторів на зміни саме ультраструктури біологічних тканин організму при різних впливах (зокрема, при таких, що призводять до розвитку в організмі гіпоксичних станів).

Метою нашої роботи було виявлення органоспецифічних змін ультраструктури та морфофункціонального стану різних тканин

орґанізму, які могли б свідчити про включення генетичних факторів за умов розвитку в організмі гіпоксії різного генезу.

МЕТОДИКА

Експерименти проведено на щурах-самцях лінії Вістар з масою тіла 200–250 г. Тварини були розподілені на групи по 4–6 щурів у кожній. Гостру гіпоксичну гіпоксію створювали за допомогою газової суміші, що містила 7% O_2 в азоті; експозиція суміші становила 30 хв. Гострий іммобілізаційний стрес моделювали загальноприйнятим методом за допомогою фіксації тварини у положенні на спині протягом 6 год [3]. Ефективність відтворення стресу контролювали за зміною маси надниркових залоз і тимуса, а також за наявністю виразок на слизовій оболонці шлунка. Інтервальні гіпоксичні тренування передбачали щодобове (протягом 2 тиж) дихання щурів газовою сумішшю, яка містила 12 % O_2 в азоті. Кожен щодобовий сеанс тренування включав три 15-хвилинні періоди гіпоксичного впливу з 15-хвилинними нормоксичними інтервалами між ними.

Частина щурів була розподілена на групи відповідно до рівня споживання кисню їх організмом (тварини з низьким споживанням кисню – I група, і тварини з високим споживанням кисню – II група). Інтенсивність споживання кисню тісно корелює зі стійкістю організму до гіпоксії [1, 4, 5], тому тварини з різним рівнем споживання кисню можуть виступати як природна модель генетично зумовленої реакції на впливи, при яких в організмі розвиваються гіпоксичні стани різного генезу. Частину досліджень (гострий гіпоксичний вплив, іммобілізаційний стрес) проводили також в с.Терскол (2100 м над рівнем моря) на тваринах, які протягом кількох поколінь жили і розмножувалися в умовах середньогір'я (щури-аборигени).

Роботу з тваринами проводили з дотри-

манням міжнародних принципів Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших цілей (Страсбург, 1985).

Препарати для електронно-мікроскопічних досліджень готували за загальноприйнятою методикою з подвійною фіксацією тканин за допомогою глютаральдегіду та OsO_4 , зневоднюванням спиртами зростаючої концентрації та наступною заливкою в епон [2]. Ультратонкі зрізи товщиною 40–60 нм, контрастовані ураніацетатом і цитратом свинцю, досліджували за допомогою електронних мікроскопів JEM-100 CX та ПЕМ-125К. Морфометричну оцінку досліджуваних тканин (легені, міокард, слизова оболонка ротової порожнини, м'язова тканина, тканини пародонта та довгастого мозку) виконували відповідно до підходів Вейбеля [9] і за допомогою програми Image Tool Version 3 (США). Результати досліджень обробляли статистично, використовуючи критерій t Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Слід відмітити, що у тварин з різним рівнем споживання кисню існують відмінності кількості та середнього розміру мітохондрій у клітинах біологічних бар'єрів. Особливо це стосується клітин гематопаренхіматозного бар'єра (ГПБ). Простежується прямо пропорційна залежність з кількістю та обернено пропорційна залежність з розмірами мітохондрій і інтенсивністю споживання кисню (рис. 1).

При дослідженні впливу гострої гіпоксичної гіпоксії на ультраструктуру тканин організму у щурів з різним споживанням кисню показано, що більша збереженість тканинних бар'єрів і клітинних органел спостерігається у тварин з низьким споживанням кисню.

Спостерігалось незначне збільшення середніх арифметичної та гармонічної товщин аерогематичного бар'єра легень

(АГБ) внаслідок розширення інтерстиціального та незначного потовщення ендотеліального шарів бар'єра (табл. 1).

Потовщення інтерстицію за відсутності проявів деструкції слід розглядати як елемент компенсації, спрямований на локалізацію набряку та забезпечення дренажу рідини через лімфатичну систему [6,10].

Виявлялося незначне порушення функції сурфактантної системи легень на етапі синтезу, що супроводжувалося запусканням ламелярних тілець у пневмоцитах II типу за наявності вільного сурфактанту на поверхні альвеол. Оскільки підвищена експресія GM-CSF у пневмоцитах II типу збільшує синтез фосфоліпідів, то можна вважати, що у цьому разі принаймні фактор GM-CSF у реакції задіяний недостатньо; це ж може стосуватися і SP-D-гена.

У клітинах тканини легень спостерігалася значна кількість юних мітохондрій, а також мітохондрій добре структурованих, але з оптично щільним матриксом. Перший з цих фактів може вказувати на наявність достатнього мітохондріального резерву у таких тварин, а відтак на більшу потужність пристосувальних механізмів, а другий – на відсутність додаткового напруження функції мітохондріального апарату внаслідок активації гліколітичних процесів.

У тварин з високим споживанням кисню

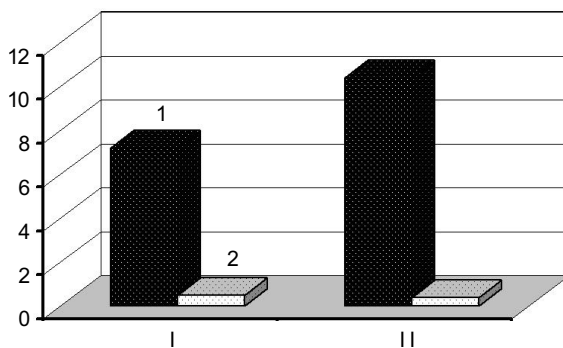


Рис. 1. Морфометричні характеристики мітохондрій міокарда: 1 – кількість (од/мкм²), 2 – середній діаметр (мкм) мітохондрій в тканині міокарда у щурів з низьким (I) і високим (II) споживанням кисню. $P < 0,05$

Таблиця 1. Зміни середньої арифметичної (τ) та середньої гармонічної (τ_h) товщини аерогематичного бар'єра легень (нм) у тварин з різним споживанням кисню при гострій гіпоксичній гіпоксії ($M \pm m$)

Умова експерименту	Низьке споживання кисню		Високе споживання кисню	
	τ	τ_h	τ	τ_h
Нормоксія	163± 8	155± 9	163± 8	155± 9
Гіпоксія	243±13*	200±11*	314±25*,**	269±29*,**

Примітка. Тут і в табл. 2 *P<0,05 відносно нормоксії, **P<0,05 відносно низького споживання кисню.

окрім значного збільшення кількості рідини в тканині АГБ (див. табл. 1) часто спостерігалися локальний або тотальний набряк шарів бар'єра, фрагментація АГБ або окремих його шарів, а також ділянки внутрішньоальвеолярного набряку.

У легеневій тканині важлива роль у забезпеченні водного балансу належить AQP5. AQP5 мРНК-експресія під впливом збуджувальних факторів є інтенсивною. Локалізується AQP5 у пневмоцитах I типу. Суттєва роль у забезпеченні трансальвеолярного транспорту рідини в легенях належить і AQP1, що міститься як у епітеліальних клітинах, так і в ендотелії легневих капілярів. Причому вважається, що AQP1 забезпечує міжклітинний транспорт за фізіологічних умов, тоді як AQP5 – при реакції на зовнішній вплив [13, 14, 20]. За умов експерименту включення в реакцію на гіпоксію вказаних генетичних факторів є закономірним.

Практично не було виявлено ні активного, ні резервного сурфактанту. Ультраструктура мітохондрій також сильно пошкоджувалася.

У міокарді тварин з низьким споживанням кисню морфофункціональний стан ГПБ майже не змінювався, що призводило лише до тенденції потовщення бар'єра (табл. 2).

Мітохондріальний апарат кардіоміоцитів

був у досить добре збереженому стані, причому визначалася значна кількість мітохондрій як активних, так і юних.

У тварин з високим споживанням кисню тканина міокарда демонструвала значно гіршу збереженість. Спостерігався набряк ГПБ (див. табл. 2), місцями виявлялася фрагментація цитоплазматичних мембран ендотелію та кардіоміоцитів. Мітохондрії були значно зміненими з втратою регулярності крист, а часто з повним лізисом органел.

Дефіцит такого генетичного фактора, як гена РТН1R (від англ. РТН type 1 receptor) призводить до різких порушень функції кардіоміоцитів, а відсутність його експресії при зміні впливу навколишнього середовища супроводжується загибеллю кардіоміоцитів. До того ж за таких умов спостерігається пошкодження ультраструктури мітохондрій [19, 21]. Тобто РТН1R-ген є необхідною умовою нормального функціонування кардіоміоцитів. Імовірно, що у тварин з високим споживанням кисню експресію цього генетичного фактора можна вважати недостатньою. Мітохондрії зі збереженою структурою мали просвітлений матрикс, що можна розглядати як компенсаторну реакцію переходу на гліколітичний шлях метаболізму при гіпоксії [6].

Проведені дослідження дають змогу стверджувати, що тварини з низьким

Таблиця 2. Зміни товщини гематопаренхіматозного бар'єра (нм) у тварин з різним споживанням кисню при гострій гіпоксичній гіпоксії ($M \pm m$)

Умова експерименту	Низьке споживання кисню	Високе споживання кисню
Нормоксія	230±12	230±12
Гіпоксія	278±18	354±26*,**

споживанням кисню мають більший „тканинний резерв компенсації” при дії гострої гіпоксичної гіпоксії, ніж тварини з високим споживанням кисню.

Застосування гострого іммобілізаційного стресу як збуджувального фактора дозволило відмітити дещо іншу реакцію тканин організму у тварин з різним споживанням кисню. Вивчалась ультраструктура тканин легень, міокарда та м'яких тканин ротової порожнини. Реакція на стрес з боку тканин легень та міокарда була подібною до виявленої при дії гострої гіпоксії. Тобто суттєвіші зміни структури АГБ, ГПБ і мітохондріального апарату клітин, притаманні „стресорним легеням” та „стресорному серцю”, спостерігалися у тварин з високим споживанням кисню. Натомість більші порушення ультраструктури м'яких тканин пародонта, які включали виражені елементи деструкції, і, навіть, більш виражене оголення шийки зубів спостерігалось у щурів з низьким споживанням кисню. Так, наприклад, товщина ГПБ у тканині десни збільшувалася у щурів з високим споживанням кисню від 262 ± 28 до $645 \text{ нм} \pm 48$ нм ($P < 0,01$), а у щурів з низьким споживанням кисню – до $803 \text{ нм} \pm 64$ нм ($P < 0,001$).

Таким чином, є підстави говорити про органоспецифічність змін морфофункціонального стану тканин організму у відповідь на зовнішні збуджувальні агенти, навіть за наявності генетично детермінованих системних проявів функціонування організму. Можна говорити не тільки про тканинну та клітинну органоспецифічність, але й про наявність органоспецифічності окремих клітинних органел, зокрема мітохондрій. Отримані результати показали, що залежно від об'єкту досліджень та від типу впливу на організм є суттєві відмінності в реакції мітохондріального апарату клітин досліджуваних тканин.

Виявлено, що найбільш стійкою до різних типів гіпоксії є м'язова тканина. В ній при гіпоксичних впливах з констук-

тивних змін спостерігалось набухання частини мітохондрій (30–40 % від загальної кількості органел) з малою амплітудою, котре супроводжується змінами енергетичної активності та зворотною альтерацією протеїнових структур [7, 8]. У такої ж кількості мітохондрій є перші прояви набухання з більшою амплітудою та збільшенням максимального діаметра органел субсарколемальної ділянки на 38,6 % та інтраміофібрилярних мітохондрій на 17,1 %. Такі зміни при збереженні цілісності мітохондріальних мембран можуть супроводжуватися збільшенням концентрації АТФ і є зворотними [6–8, 10]. Інші мітохондрії (від 20 до 40 %) пошкоджуються з проявами деформації та деструкції крист, з порушенням цілісності внутрішньої, а, подекуди, і зовнішньої мітохондріальних мембран та з повною вакуолізацією мітохондрій. Однак при тривалому (зокрема інтервальному) впливі, спостерігається інтенсифікація морфогенезу мітохондрій: їх кількість на 1 мкм^2 збільшується від 1,2 до 2 разів, що може бути свідченням ініціації експресії генів, які відповідають за біогенез мітохондрій.

Тканина легень є більш чутливою до гіпоксичних впливів різного генезу. При гострій і інтервальній гіпоксичній гіпоксії відбувається як активація морфогенезу мітохондрій з достовірним збільшенням загальної їх кількості (на 60–85 %), так і посилення процесів їх загибелі, що супроводжується незворотним набряком (зі збільшенням максимального діаметра більше ніж у 2 рази), вакуолізацією та деструкцією.

Ширший спектр змін спостерігається при гіпоксії в міокарді, причому це більшою мірою стосується гострих впливів, оскільки при інтервальній гіпоксичній гіпоксії основні морфологічні зміни пов'язані з активацією морфогенезу, а, отже, зі збільшенням кількості мітохондрій. Водночас при гострих станах відбувається виражене розпо-

ділення останніх на органели в різних конфігураційних енергозалежних станах, що може бути свідченням наявності нагальних адаптаційних змін у серцевому м'язі, спрямованих на підтримання адекватного енергозабезпечення при змінах умов існування.

При дослідженні ультраструктурних змін, зумовлених розвитком в організмі гіпоксичного стану, в мітохондріях клітин довгастого мозку слід відмітити підтримку або формування „конвеєра” мітохондрій у різному функціональному стані, що прийнято розглядати як передумову збереження оптимального енергетичного метаболізму тканини при несприятливих впливах на організм [6–8]. Найвиразнішим цей процес є при тривалому гіпоксичному впливі і супроводжується більш високою біогенетичною активністю порівняно з гострими впливами. Гостра гіпоксія супроводжувалася деструктивними процесами в мітохондріальному апараті, а також появою везикулярних мітохондрій, які вважаються найбільш енергезованими, метаболічно активними, що свідчить про активацію компенсаторних реакцій у тканині мозку.

Проведені дослідження виявили наявність вираженої органоспецифічності в

ультраструктурних змінах мітохондріального апарату клітин у досліджуваних тканинах організму. Морфофункціональний стан мітохондрій істотно залежить як від типу гіпоксичного впливу, так і від його тривалості. Отже, при збуджувальних впливах на організм окрім пошкодження або зміни структури органел відбувається виражена інтенсифікація біогенезу мітохондрій, яка неодмінно пов'язана з експресією відповідних генів, однак неоднаково вираженою в різних органах.

При дослідженні ультраструктури легень та міокарда у щурів-аборигенів було показано, що найбільш виразні структурні відмінності у таких тварин від тварин, народжених на рівнині, в тканині легень полягали у значному (у 1,5–2 рази) збільшенні кількості пневмоцитів II типу, які відповідають за синтез легневих сурфактантів. Зважаючи на цю відмінність, можна припустити наявність підвищеного вихідного рівня експресії GM-CSF у легенях щурів-аборигенів. У міокарді спостерігалось збільшення (у середньому на 25–30 %) кількості мітохондрій, які до того ж були менших розмірів (зокрема мали менший діаметр), що призводить до збільшення

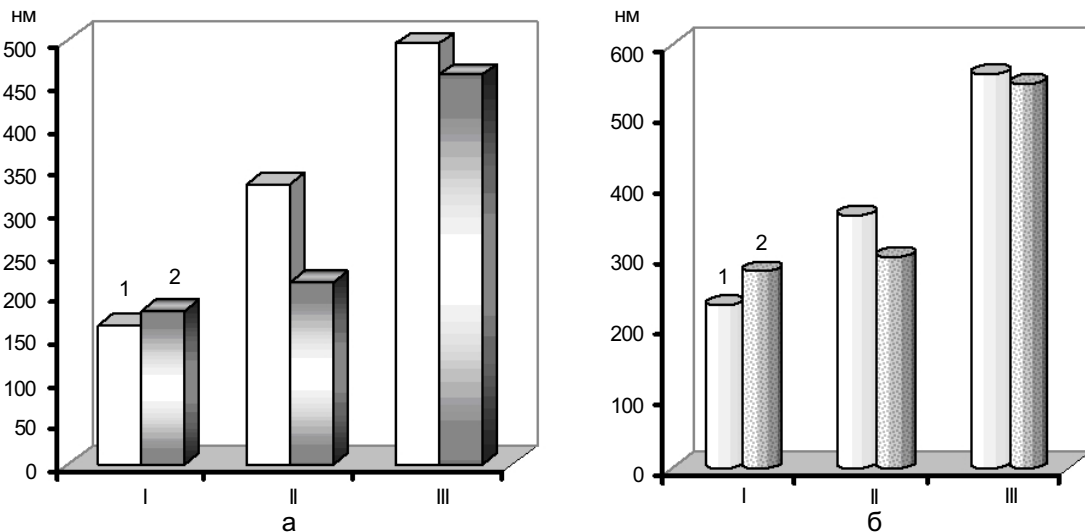


Рис. 2. Зміни товщини аерогематичного (а) та гематопаренхіматозного бар'єрів (б) при гіпоксії та імобілізаційному стресі у тварин – мешканців рівнини (1) та тварин-аборигенів (2): I – контроль (Київ та с. Терскол), II – гіпоксія, III – імобілізаційний стрес

ефективної сукупної поверхні мітохондріальних мембран в одиниці об'єму тканини (сума поверхонь мітохондрій в одиниці об'єму збільшувалася в середньому на 56,6%), а відтак і резервної кількості мембранозв'язаних ферментів. Більша загальна кількість мітохондрій може бути зумовленою підвищеною активністю генетичних факторів, які відповідають за морфогенез мітохондрій.

Реакція на додатковий гіпоксичний вплив у щурів-аборигенів виражена значно меншою мірою, ніж у тварин – мешканців рівнини. І в легенях, і в міокарді прояви набряку були значно меншими, що, зокрема, виражалось у меншій кількості рідини в тканині АГБ та ГПБ, тобто у меншому їх потовщенні (рис. 2). Усі зміни морфофункціонального стану, що відбувалися, носили суто пристосувальний характер.

Інша картина спостерігалася при додатковому стресорному впливі на організм щурів-аборигенів. Зменшення пошкоджень ультраструктури тканини легень і серця, а також проявів набряку виявлено не було (див. рис. 2). Імовірно при стресі відбувається включення таких механізмів пошкодження (як, наприклад, катехоламінзалежні процеси [3]), які не піддаються позитивному впливу середньогір'я.

Таким чином, проведені дослідження свідчать про наявність вираженої органоспецифічності структурної реакції тканин, клітин та органел в організмі при різних впливах на нього. Такі реакції підтверджують наявність різної експресії генів, які відповідають за зміни ультраструктури, інтенсивність якої визначається як видом, силою та тривалістю впливу, так і приналежністю до певного органу. Зміни ультраструктури більшою мірою визначаються органоспецифічними „внутрішньотканинними” та/або „внутрішньоклітинними” чинниками, які можуть бути детерміновані генетичними факторами, ніж генетично закріпленими системними реакціями, що підтверджується різною відповіддю на

збуджувальні впливи тканин організму у тварин, що мають генетично зумовлену адаптованість до умов середньогір'я або різний рівень споживання кисню.

K.V. Rozova, T.V. Trepatska, L.G. Gorjana, M.G. Dubova, I.N. Mankovska

GENETICALLY DETERMINED ORGAN-SPECIFIC CHANGES OF SOME TISSUE MORPHOMETRIC CHARACTERISTICS UNDER THE VARIOUS EXOGENOUS INFLUENCES

Organ-specific alterations of ultrastructure and morpho-functional condition in different organism's tissues, which could evidence of the genetic factors inclusion under the development of different hypoxic condition in organism, were investigated. The dates obtained indicated the marked organ-specific «structure» reaction of tissues, cells and organelles under various exogenous influences. Such reactions confirm the presence of different genes expression which account for ultrastructure alterations; its activity is determined by a type, intensity, duration of influence as well as organ belonging. Ultrastructural alterations are mainly determined by tissue and cell factors but not by genetically determined system reactions; it is confirmed by various reactions on external factors in animal tissues with different genetically determined oxygen consumption level or genetically determined adaptation to middle-altitude conditions.

O.O. Bogomolets Institute of Physiology National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Березовський В.Я., Ярошенко В.Т. Системна та клінічна реактивність ЦНС до гіпоксії: Огляд // *Нейрофізіологія*. – 2002. – 34, № 5. – С. 411–418.
2. Карупу В.Я. *Електронная микроскопия*. – К.: Вища школа, 1984. – 208 с.
3. Меерсон Ф.З., Пшенникова М.Г. *Адаптация к стрессорным ситуациям и физическим нагрузкам*. – М.: Медицина, 1988. – 256 с.
4. Портніченко В.І. Два типи енергетичного метаболізму у щурів та реакція на гостру гіпоксію за умов активації калієвих каналів // *Клін. та експерим. патологія*. – 2004. – III, № 2, Ч. I. – С. 86–88.
5. *Проблемы гипоксии: молекулярные, физиологические и медицинские аспекты* / Под ред. Л.Д. Лукьяновой, И.Бушакова. – М.; Воронеж: Истоки, 2004. – 590 с.
6. Резников К.М. *Общие механизмы формирования ответных реакций организма на воздействие факторов окружающей среды* // *Прикладные информационные аспекты медицины*. Сб. научн.

- работ. – Воронеж, 1998. – Т. 1. – С. 4–9.
7. Судакова Ю.В., Бакеева Л.Е., Цыпленкова В.Г. Энергозависимые изменения ультраструктуры митохондрий кардиомиоцитов человека при алкогольном поражении сердца // Архив патологии. – 1999. – № 2. – С. 15–20.
 8. Судакова Ю.В., Бакеева Л.Е., Цыпленкова В.Г. Деструктивные изменения митохондрий кардиомиоцитов человека при алкогольном поражении сердца // Архив патологии. – 1999. – № 9. – С. 19–23.
 9. Ташке К. Введение в количественную цитогистологическую морфологию. – Бухарест: Изд-во АСРР, 1980. – 192 с.
 10. Шахламов В.А., Сороковой В.И. Реакция клеток на гипоксию // Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. – 1983. – 85, № 7. – С. 12–25.
 11. Clarc J.C., Wert S.E., Bachurski C.J. et al. Targeted disruption of the surfactant protein B gene disrupts surfactant homeostasis, causing respiratory failure in newborn mice // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1995. – 92, № 8. – P. 7794–7798.
 12. Denker B. M., Smith B.L., Kuhajda F.P., Agre P. Identification, purification, and partial characterization of a novel Mr 28,000 integral membrane protein from erythrocytes and renal tubules // J. Biol. Chem. – 1988. – 263, №8. – P. 15634–15642.
 13. Folkesson, H. G., Matthay M.A., Hasegawa H. et al. Transcellular water transport in lung alveolar epithelium through mercury-sensitive water channels // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1994. – 91, № 4. – P. 4970–4974.
 14. Funaki H., Yamamoto T., Koyama Yu. et al. Localization and expression of AQP5 in cornea, serous salivary glands, and pulmonary epithelial cells // Amer. J. Physiol. Cell Physiol. – 1998. – 275, № 4. – P. 1151–1157.
 15. Glumoff V., Vayrynen O., Kangas T., Hallman M. Degree of lung maturity determines the direction of the interleukin-1- induced effect on the expression of surfactant proteins // Amer. J. Respir. Cell Mol. Biol. – 2000. – 22, №. 1. – P. 280–288.
 16. Ikegami M., Jobe A.H., Huffman Reed J.A., Whitsett J.A. Surfactant metabolic consequences of overexpression of GM-CSF in the epithelium of GM-CSF-deficient mice // Amer. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol. – 1997. – 273, № 6. – P. 709–714.
 17. Kraft C.S., LeMoine C.M., Lyons C.N. et al. Control of mitochondrial biogenesis during myogenesis // Amer. J. Physiol. Cell Physiol. – 2006. – 290, № 4. – P. 1119–1127.
 18. Lemaire I., Yang H., Lauzon W., Gendron N. M-CSF and GM-CSF promote alveolar macrophage differentiation into multinucleated giant cells with distinct phenotypes // J. Leukoc. Biol. – 1996. – 60, № 3. – P. 509–518.
 19. Marian A.J., Yu Q.-T., Mann D.L. et al. Expression of a Mutation Causing Hypertrophic Cardiomyopathy Disruption Sarcomere Assembly in Adult Feline Cardiac Myocytes // Circulat. Res. – 1995. – 77, № 1. – P. 98–106.
 20. Nielsen, S., L. S. King, B. M. Christensen, Agre P. Aquaporins in complex tissues. II. Subcellular distribution in respiratory and glandular tissues of rat // Amer. J. Physiol. – 1997. – 273, (Cell Physiol. 42). – P.1549–1561.
 21. Orsini F., Migliaccio E., Moroni M. et al. The life span determinant p66Shs localizes to mitochondria where it associated with mitochondrial heat shock protein 70 and regulates trans-membrane potential // J. Biol. Chem. – 2004. – 279, № 24. – P. 25689–25695.
 22. Whitsett J.A., Budden A., Hull W.M. et al. Transforming growth factor-beta inhibits surfactant protein A expression in vitro // Biochim. Biophys. Acta. – 1992. – 2, № 1123. – P. 257–262.

*Ин-т фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України,
Київ*

*Матеріал надійшов до
редакції 28.12.2006*