

А.Г.Портниченко, К.В.Розова, М.І.Василенко, О.О.Мойбенко

## Вікові особливості ультраструктурних змін міокарда при гіпоксичному прекондиціюванні та ішемії–реперфузії ізольованого серця щурів

*Исходя из установленной нами ранее способности острой гипоксической гипоксии вызывать феномен отсроченной кардиопротекции, у крыс изучали возрастные особенности гипоксического прекондиционирования миокарда. Шести- и двенадцатимесячных крыс подвергали воздействию острой гипоксической гипоксии (10 % O<sub>2</sub>, 1 или 3 ч). Через 24 ч моделировали 30-минутную ишемию и 40-минутную реперфузию изолированного сердца, используя блокатор iNOS L-NAME (50 нмоль/л). Показано, что гипоксическое прекондиционирование дозозависимо повреждало миокард и индуцировало отсроченную кардиопротекцию, значительно выраженную после 3 ч прекондиционирования. Блокада медиатора отсроченной кардиопротекции iNOS приводила к стимуляции митохондрий и уменьшению протекции. У зрелых крыс повреждение и протекция миокарда индивидуально варьировались, более выраженным было повреждение и стимуляция биогенеза митохондрий, а процессы аутофагии имели незавершенный характер, в отличие от молодых крыс.*

### ВСТУП

Феномен пізнього прекондиціювання міокарда характеризується активацією транскрипції генів та індукцією експресії білків – медіаторів відстроченої кардіопротекції, зокрема індукцибельної синтази оксиду азоту (iNOS). Внаслідок цього клітини набувають нового фенотипу, більш толерантного до ішемічного ураження [15]. Така фенотипова перебудова кардіоміцитів розвивається після гострого впливу індукторів різного генезу. Нами було вперше встановлено, що гостра гіпоксична гіпоксія є дозозалежним індуктором феномена пізнього прекондиціювання у щурів, та охарактеризовано деякі протективні ефекти гіпоксичного прекондиціювання при наступному ішемічно-реперфузійному ураженні ізольованого серця [4, 6]. Подібні дані було одержано і в дослідженнях на мишах [20]. Встановлено також вікові відмінності в розвитку гіпоксичного пре-

кондиціювання у щурів, зокрема, в індукції медіаторного білка iNOS [5]. Однак структурні особливості міокарда при гіпоксичному прекондиціюванні та наступному впливі ішемії і реперфузії не було досліджено.

Мета цієї роботи – на ультраструктурному рівні охарактеризувати кардіопротективний вплив гіпоксичного прекондиціювання при ішемічно-реперфузійному ураженні серця щурів, дослідити вікові особливості кардіопротективних ефектів та участь iNOS у їх розвитку.

### МЕТОДИКА

Дослідження виконували на 6- та 12-місячних щурах-самцях лінії Вістар (молодий і зрілий вік репродуктивного періоду відповідно) [1]. Пізніше прекондиціювання міокарда індукували за допомогою впливу гострої нормобаричної гіпоксичної гіпоксії. Для цього щурів на 1 або 3 год поміщали

до камери (30 л), яку вентильовали газовою сумішшю, що містила 10 % кисню в азоті. Контрольних тварин не піддавали будь-яким стресорним впливам. Через 24 год дослідних і контрольних тварин наркотизували уретаном (1,25 г/кг), вводили гепарин, серце ізольовали та піддавали ізоволюмічній ретроградній перфузії модифікованим розчином Кребса за методом Лангендорфа. Після 20-хвилинної стабілізації моделювали тотальну нормотермічну ішемію протягом 30 хв і постішемичну реперфузію впродовж 40 хв. Частину сердець перфузували з додаванням специфічного блокатора iNOS – 1,3-РВІТ у кінцевій концентрації 50 нмоль/л. Зразки для досліджень відбирали до ішемії та відразу після закінчення реперфузії з зони верхівки лівого шлуночка серця.

Препарати для електронно-мікроскопічних досліджень готували за загальноприйнятою методикою з подвійною фіксацією за допомогою глутаральдегіду та OsO<sub>4</sub>, зневоднюванням спиртами зростаючої концентрації та наступною заливкою в епон [2]. Ультратонкі зрізи товщиною 40–60 нм, контрастовані за допомогою ураніацетату та цитрату свинцю, продивлялися за допомогою електронного мікроскопа ПЕМ-125К.

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Проведені електронно-мікроскопічні дослідження зразків ізольованого серця шурів контрольної групи показали, що ішемія–реперфузія викликала значні зміни в ультраструктурі міокарда (рис. 1).

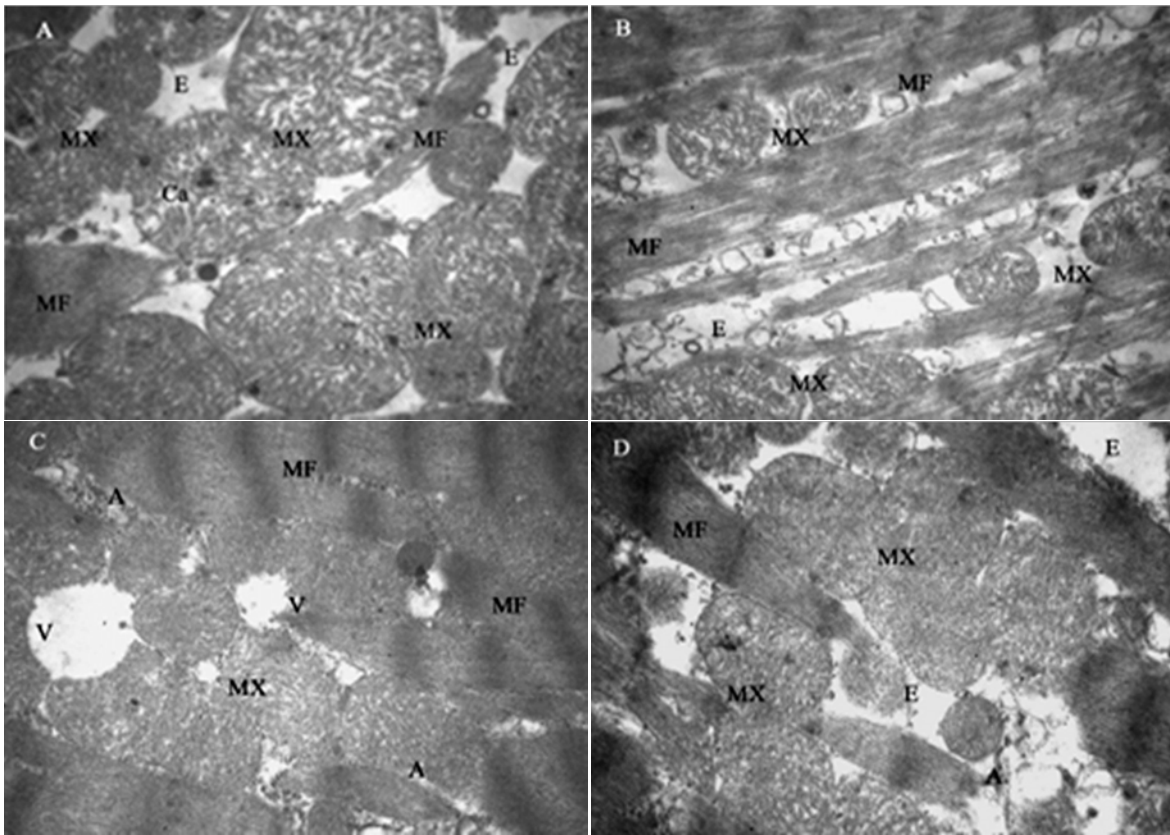


Рис. 1. Ультраструктура міокарда після ішемії–реперфузії ізольованого серця 6-місячних (А) і 12-місячних (В) шурів, те саме за умов блокади iNOS (С, D, відповідно): Е – набряк, МХ – мітохондрії, МF – міофібрили, Са – преципітати кальцію, V – вакуолі, А – ознаки аутофагії. Зб. А – 16000; В, С, D – 12000

У міокарді молодих тварин (див. рис. 1,А) спостерігалася вакуолізація, розшарування міофібрил зі втратою регулярної поперечної смугастості. Прояви набряку були значними у гематопаренхіматозному бар'єрі, що проявлялося в істотному збільшенні перикапілярних просторів. При цьому спостерігалася добра збереженість ендотеліальної вистилки капілярів. Зміни в мітохондріальному апараті клітин були різко вираженими: вакуолізація мітохондрій; дисконкомплексация та втрата регулярності крист; утворення преципітатів кальцію; локальне ущільнення мітохондріального матриксу в окремих міжкристних проміжках; порушення цілісності мітохондріальних мембран. При ішемії–реперфузії з'являлися у великій кількості проліферуючі форми мітохондрій.

У зрілих тварин структура міокарда була більше порушеною (див.рис. 1,В), ніж у молодих, проте ці зміни були мозаїчного характеру. Окрім порушення регулярності міофібрил, відмічали деструкцію цитоплазматичних мембран, а також мембран окремих органел. У судинній стінці спостерігали тотальний набряк цитоплазми ендотеліоцитів при практичній відсутності піноцитозу, що може бути свідченням гальмування обмінних процесів, принаймні в ендотелії капілярів [11]. Відмічався краєвий, подекуди перинуклеарний набряк кардіоміоцитів, розволокнення сарколемального краю клітин. У мітохондріях, як і у попередньому випадку, відбувалася вакуолізація та дисконкомплексация крист. При цьому у тих органелах, що зберегли свою структуру, спостерігалася просвітлення матриксу та набрякання, що вважають непрямим свідченням активації гліколізу [8, 10]. Найбільш пошкодженими були мітохондрії субсарколемальної фракції.

При блокаді iNOS загальна структура міокарда поліпшувалася. У молодих тварин (див. рис. 1,С) він був досить щільним з розташованими між міофібрилами окреми-

ми вакуолями. Ділянки розрихлення зустрічалися рідко. Ендотелій капілярів зберігав свою структуру, в ньому спостерігався більш виразний піноцитоз, тобто кращий стан обмінних процесів, ніж у серцях без впливу блокатора. Однак залишався набряк перикапілярних просторів. Спектр змін мітохондрій був широким: при незначній кількості проліферуючих форм спостерігались органели з вираженою дисконкомплексацией крист, просвітленням матриксу та розширенням міжкристних проміжків, частковою та повною вакуолізацією органел, причому в окремих ділянках міокарда структурно збережені мітохондрії були практично повністю відсутні; до цього додавалася часткова та/або повна деструкція мітохондріальних мембран, а також значні включення кальцію в мітохондрії. Деякі зміни структури мітохондрій можна ідентифікувати як розвиток аутофагії [17, 21].

У серцях зрілих тварин (див. рис. 1,Д) ділянок зі збереженою структурою міокарда спостерігалася мало; натомість більшість ділянок втрачала поперечносмугасту структуру, просочувалася рідиною, що призводило до тотальної деструкції досліджуваної тканини. Сарколемальний край збережених м'язових волокон був деструктурованим і розволокненим. У цитоплазмі структурно збережених клітин спостерігалися вакуолі та аутофагосоми на стадії повного розчинення вмісту, часто розташовані у безпосередній близькості до мітохондрій. Ультраструктура збережених мітохондрій була кращою, ніж у міокарді молодих тварин: прослідковувався весь „мітохондріальний конвеєр”, що є свідченням нагального пристосування до різко змінених умов існування клітин [7].

При дослідженні неішемізованого міокарда прекодиційованих молодих тварин через 24 год спостерігали дозозалежні зміни ультраструктури, від незначних після 1-годинного впливу гіпоксії до більш виразних після 3-годинного впливу (рис.

2,А). У кардіоміоцитах порушення зростали від краевого до тотального набряку субсарколемальних ділянок. З'являвся набряк перикапілярних просторів. Порушень ендотелію капілярів не виникало, зберігалася значна кількість інтактних мітохондрій. Однак після 1-годинної гіпоксії можна було відмітити подібні до аутофагії зміни мітохондрій, а при тривалому впливі спостерігали появу аутофагосом з вмістом мієліноподібних фігур, залишків мітохондрій тощо, більшість яких локалізувалися в субсарколемальних зонах набряку.

Зміни структури міокарда 12-місячних щурів мали значні індивідуальні розбіжності і менше залежали від тривалості гіпоксичного впливу (див.рис. 2,В). Серця деяких тварин мали незначні пошкодження, подібні до таких у молодих щурів. Крім того, можна відмітити розрихлення міофібрил, наявність змінених мітохондрій, частково вакуолізованих або з порушеною регулярністю крист, що виявлялося в субсарколемальній субпопуляції органел. Важливим позитивним фактом була наявність значної кількості юних мітохондрій, що може бути результатом мітохондріального біогенезу внаслідок індукції iNOS при preconditionуванні [18]. Інші серця характеризувалися змінами, властивими для інтенсивного

гіпоксичного ураження [9, 12], в основному внаслідок збільшення оводненості: вакуолізацією, просочуванням рідиною м'язових волокон зі втратою регулярності міофібрил, їх набряком, розрихленням тканини. Спостерігали зміни судинної стінки – тотальний набряк цитоплазматичних вуалей ендотеліальних клітин з порушенням цілісності плазматичних мембран; пригнічення піноцитозу. Збільшувалися перикапілярні простори. Ультраструктура мітохондрій переважно була зміненою також за типом набряку з частковою або повною вакуолізацією та подекуди втратою регулярності крист. Такі зміни були більш виражені в субсарколемальній популяції органел.

Слід відмітити, що індивідуальні розбіжності реакції міокарда зрілих тварин на preconditionування спостерігалися і щодо експресії білка iNOS у тканинах шлуночків серця цих тварин [5].

Після ішемії та реперфузії preconditionуваного серця тварин збереженість ультраструктури була значно кращою, ніж у контрольній групі, та зростала в прямій залежності від тривалості preconditionування. Після 1-годинного preconditionування у молодих тварин (рис. 3,А) збереженість тканини ішемізованого міокарда переважно була нормальною, хоча в окремих ділянках

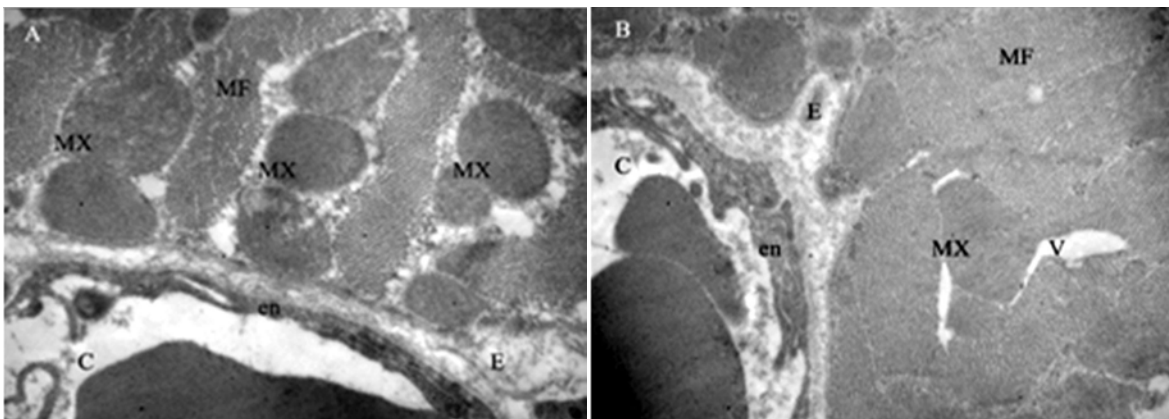


Рис. 2. Ультраструктура міокарда після 3-годинного гіпоксичного preconditionування 6-місячних (А) і 12-місячних (В) щурів: en – ендотелій капілярів, С – просвіт капіляра, MX – мітохондрії, MF – міофібрили, Е – набряк, V – вакуолі. 36. 12000

спостерігалось пошкодження регулярності структури, утворення вакуолей між міофібрилами, інколи просочування тканини рідиною. В міокарді скупчувалися рибосоми, що є свідченням активації білкового обміну, характерного для прекодиціювання [7, 12, 15]. Також не виявлено значних пошкоджень ультраструктури мітохондрій, які здебільшого були представлені інтраміофібрилярною фракцією, більш стійкою до негативних впливів [16].

Ультраструктура ішемізованого міокарда зрілих щурів після короткотривалого прекодиціювання (див. рис. 3,В) була також більш збереженою відносно контрольної групи. М'язова тканина була щільніше організована без просочування рідиною; ультраструктура міофібрил – в основному інтактною. Проте в деяких ділянках спостерігали порушення поперечної смугастості у вигляді перескорочення міофібрил. Ендотелій капілярів був без проявів набряку та з вираженим піноцитозом, тобто з високим рівнем обмінних процесів. Однак зміни у мітохондріях зберігали ознаки, набуті після гіпоксичного впливу.

Якщо ішемія–реперфузія відбувалася після 3-годинної гіпоксії, то досліджені фрагменти міокарда молодих тварин (рис. 4,А) мали повністю інтактну структуру за

всіма показниками стосовно організації м'язової тканини та мітохондріального апарату клітин, тобто верхівка лівого шлуночка залишалася поза зоною пошкодження при 30-хвилинній тотальній ішемії і наступній реперфузії. Ультраструктура міокарда зрілих щурів (див. рис. 4,В) також покращувалася відносно короткотривалого прекодиціювання. Зустрічалися вакуолі між міофібрилами м'язових волокон і зрідка дезорганізовані міофібрили. Щодо мітохондрій, то інтраміофібрилярні органели мали інтактну структуру, в субсарколемальних зрідка спостерігали набрякання міжкристних просторів. Слід відмітити особливу чіткість (навіть потовщення) мембран окремих клітинних органел, що можна, до певної міри, розглядати як мембранопротекторний ефект. Аналогічне потовщення мембран спостерігалось і навколо аутофагосом на різних стадіях аутофагії, які часто були розташовані в цитоплазмі клітин поблизу мітохондрій.

Структурні зміни міокарда прекодиційованого серця після ішемії–реперфузії були меншими, ніж після власне гіпоксичного впливу. Це свідчить про інтенсивне включення захисних механізмів на ефекторному етапі пізнього прекодиціювання (тобто під час ішемії–реперфузії). Раніше

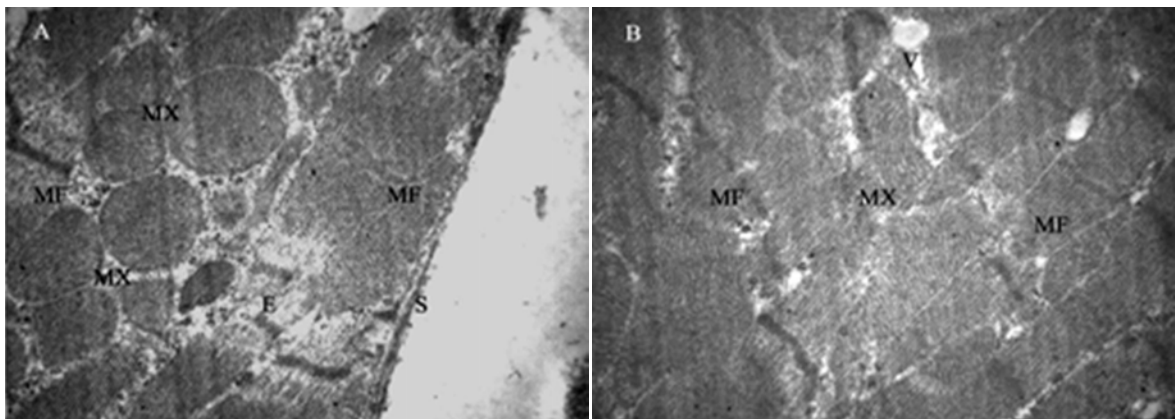


Рис. 3. Ультраструктура міокарда після ішемії–реперфузії ізолюваного серця 6-місячних (А) і 12-місячних (В) щурів, прекодиційованих 1-годинним впливом гіпоксичної гіпоксії: S – сарколема, MX – мітохондрії, MF – міофібрили, E – набряк, V – вакуолі. 36. 12000

подібний протективний ефект описано при сукупній дії деяких гіпоксичних впливів як “конструктивний вплив гіпоксії” [3], хоча механізми його не було визначено.

Одним з механізмів кардіопротекції на ефекторному етапі визнають iNOS-опосередковану продукцію NO, який, зокрема, може обмежувати функцію мітохондрій і споживання кисню міокардом [14, 18, 22]. Дійсно, якщо ішемія–реперфузія відбувалася за умов блокади iNOS, то в серцях молодих тварин з відстрошеною кардіопротекцією пошкодження структури міокарда дещо зростало (див. рис. 4,С). Міофібрили мали щільну упаковку, прояви набряку виражалися у збільшенні оводнення ділянок клітин, розташованих у безпосередній

близькості до ядра, однак локалізованого перинуклеарного набряку не спостерігалося. Можна висловити припущення щодо змін морфофункціонального стану ядра, ядерної мембрани. Ендотеліальна вистилка капілярів була інтактною. Мітохондрії мали в основному добре збережену структуру та локалізувалися здебільшого в субсарколемальній ділянці. При цьому сарколема утворювала „ворсинки”, в яких розміщувалася значна частина мітохондрій, що зменшує шлях дифузії до мітохондрій та збільшує загальну активну поверхню сарколеми.

У зрілих тварин структура міокарда набувала мозаїчних пошкоджень (див. рис. 4, D). Ділянки значних порушень містили

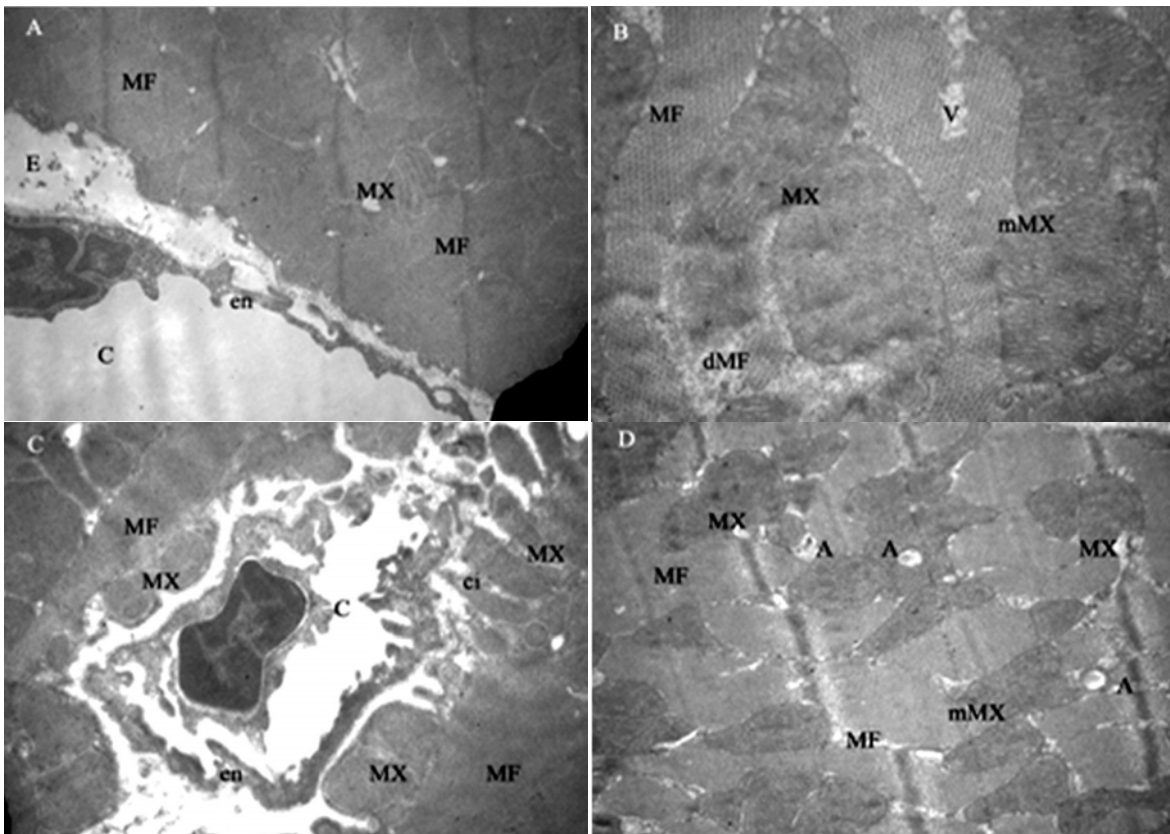


Рис. 4. Ультраструктура міокарда після ішемії-реперфузії ізольованого серця 6-місячних (A) і 12-місячних (B) щурів, прекондіційованих 3-годинним впливом гіпоксичної гіпоксії, те ж за умов блокади iNOS (C, D відповідно): сі – ворсинки, mMX – потовщені мембрани мітохондрій, dMF – дезорганізовані міофібрили, MX – мітохондрії, MF – міофібрили, E – набряк, V – вакуолі, en – ендотелій капілярів. Зб. А, С, D – 12000, В – 16000

щільні, подекуди фрагментовані міофібрили, спостерігався краєвий набряк кардіоміоцитів наявність вакуолей між міофібрилами. Подібно до серії без блокади iNOS спостерігалася чіткість і потовщення мембран, особливо тих, що обмежували численні аутофагосоми на різних стадіях аутофагії. Ендотелій капілярів не мав помітних порушень структури, характеризувався значною кількістю піноцитозних везикул з потовщеною мембраною. Мітохондрії практично були структурно не змінені, виявлялися значні скупчення інтраміофібрилярних органел.

Отже, існують вікові особливості реакції міокарда на гіпоксичне preconditioning та ішемію–реперфузію: у молодих тварин більш помітні зміни ультраструктури відмічаються з боку безпосередньо тканини (кардіоміоцити, м'язові волокна, міофібрили), тоді як у зрілих тварин переважно страждає мітохондріальний апарат клітин міокарда, а також більш значно зростає біогенез мітохондрій при preconditioning. Блокада iNOS при ішемії–реперфузії поліпшує ультраструктуру міокарда лише у молодих тварин і супроводжується в серцях щурів обох вікових груп інтенсифікацією аутофагії. У зрілих тварин пошкодження міокарда часто мають мозаїчний характер, що також може бути пов'язано з віковою недостатністю NO-залежних компенсаторних механізмів [13].

При гіпоксичному preconditioning розвивається відстрочена кардіопротекція щодо впливу ішемії–реперфузії, яка є більш виразною при 3-годинному впливі гіпоксії. Внаслідок дії гіпоксії спостерігається дозозалежне пошкодження кардіоміоцитів з розвитком аутофагії (виразним у молодих тварин). В ішемізованому міокарді молодих щурів після такого впливу практично немає аутофагосом, а його структура швидко поновлюється. В ішемізованому міокарді зрілих щурів пошкодження є більш значним, зберігаються аутофагосоми з неповним розчи-

ненням вмісту, що може бути наслідком ослаблення перетравлювальної здатності фаголізосом, характерної для старіння [19].

Блокада iNOS при ішемії–реперфузії preconditioning серця зменшує ефекти відстроченої кардіопротекції. При цьому спостерігаються ознаки активації мітохондріального апарату клітин міокарда у щурів обох вікових груп. Це вказує на участь iNOS у пригніченні функції мітохондрій в ішемізованому міокарді, яка може розглядатися як механізм протективного обмеження функції серця при відстроченій кардіопротекції.

*Робота була підтримана грантом №5/2004 за комплексною програмою наукових досліджень НАН України „Новітні медико-біологічні проблеми та навколишнє середовище людини ”.*

**A.G.Portnychenko, K.V.Rozova,  
M.I.Vasilenko, O.O.Moybenko**

#### **ULTRASTRUCTURAL CHANGES IN MYOCARD AFTER HYPOXICAL PRECON- DITIONING AND ISCHEMIA-REPERFUSION OF ISOLATED HEART IN RATS: AGE-DEPEN- DENT DIFFERENCES**

Recently we evidenced the ability of acute systemic hypoxia to induce phenomenon of delayed cardioprotection in rats. Age-dependent peculiarities were studied in 6 and 12 month old rats exposed to hypoxical preconditioning (10% O<sub>2</sub>, 1 or 3 h). In 24 h isolated hearts were ischemized 30 min and then reperfused 40 min, with or without iNOS blocker 1,3-PBIT (50 nmol/l). It was shown that hypoxic preconditioning dose-dependently injured myocardial ultrastructure, and induced delayed cardioprotection, strongly marked after 3 h preconditioning. Blockade of iNOS as mediator of delayed cardioprotection led to mitochondrial stimulation and attenuated protection. In mature aged rats, myocardial injury and protection had been individually variable, mitochondria were more damaged and stimulated to biogenesis, and incomplete autophagy was typical as distinct from young rats.

*O.O. Bogomolets Institute of Physiology NAS of Ukraine;  
International Center for Astronomical, Medical and  
Ecological research NAS of Ukraine*

#### **СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Западнюк И.П., Западнюк В.И., Захария Е.А., Западнюк Б.В. Лабораторные животные. Разведение,

- содержание, использование в эксперименте. – К.: Вища школа, 1983. – 383 с.
2. Карупу В.Я. Электронная микроскопия. – К.: Вища школа, 1984. – 208 с.
  3. Колчинская А.З., Цыганова Т.Н., Остапенко Л.А. Нормобарическая интервальная гипоксическая тренировка в медицине и спорте. – М.: Медицина, 2003. – 408 с.
  4. Портниченко А.Г., Василенко М.И., Мойбенко А.А. Влияние острой гипоксической гипоксии на индукцию синтазы оксида азота у крыс // AstroEco-2002. Terskol, Russia, August 12-16, 2002. Abstracts. – Kyiv, 2002. – С. 74.
  5. Портниченко А.Г., Василенко М.И., Мойбенко А.А. Возрастные аспекты прекодиционирования миокарда при гипоксическом воздействии // Механизмы функционирования висцеральных систем: III Всеросс. конф. с междунар. участием, посвященное 175-летию со дня рожд. Ф.В.Овсянникова, Санкт-Петербург, 29 сент. – 1 окт. 2003. Тез. докл. – СПб, 2003. – С.261.
  6. Портниченко А.Г., Василенко М.И., Портниченко В.И., Мойбенко А.А. Острая гипоксическая гипоксия как индуктор отсроченной кардиопротекции у крыс // Гипоксия, автоматизированный анализ гипоксических состояний. Сб. трудов под ред. А.З.Колчинской. – М. –Нальчик, 2005. – Т.1. – С.185–190.
  7. 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.
  8. Розова К.В., Назаренко А.І., Таволжанова Т.І. та ін. Взаємозв'язок тканинного дихання та деяких стереометричних характеристик мітохондрій у тканині легень при різних модифікаціях гіпоксичної гіпоксії // Фізіол. журн. – 2005. – **51**, № 6. – С. 25–29.
  9. Середенко М.М., Розова Е.В. О физиологической роли структурно-функциональных изменений азрогематического барьера легких в обеспечении организма кислородом при действии экстремальных факторов // Физиол журн. им. И.М.Сеченова. – 1994. – **80**, № 4. – С. 52–59.
  10. 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.
  11. Шахламов В.А. Капилляры. – М.: Медицина, 1971. – 200 с.
  12. Шахламов В.А., Сороковой В.И. Реакция клеток на гипоксию // Арх. анатомии, гистологии и эмбриологии. – 1983. – **85**, № 7. – С. 12–25.
  13. Adler A, Messina E, Sherman B et al. NAD(P)H oxidase-generated superoxide anion accounts for reduced control of myocardial O2 consumption by NO in old Fischer 344 rats // Amer. J. Physiol. Heart Circulat. Physiol. – 2003. – **285**(3), Sep. – P. H1015–H1022.
  14. Beltran B., Orsi A., Clementi E., Moncada S. Oxidative stress and S-nitrosylation of proteins in cells // Brit. J. Pharmacol. – 2000. – **129**(5), Mar. – P.953–960.
  15. Bolli R. Late phase of preconditioning // Circulat. Res. – 2000. – **87**. – P.972–983.
  16. Hoppler H., Fluck M. Plasticity of Skeletal Muscle Mitochondria: Structure and Function // Med. Sci. Sports Exerc. – 2003. – **35**, № 1. – P. 95–104.
  17. Klionsky DJ, Emr SD. Autophagy as a regulated pathway of cellular degradation // Science. – 2000. – **290**(5497), Dec. – P.1717–1721.
  18. Nisoli E., Falcone S., Tonello C. et al. Mitochondrial biogenesis by NO yields functionally active mitochondria in mammals // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2004. – **101**(47), Nov. – P.16507–16512.
  19. Terman A., Brunk U.T. The Aging Myocardium: Roles of Mitochondrial Damage and Lysosomal Degradation // Heart, Lung and Circulation. – 2005. – **14**, №2. – P.107–114.
  20. Xi L., Tekin D., Gursoy E. et al. Evidence that NOS2 acts as a trigger and mediator of late preconditioning induced by acute systemic hypoxia // Amer. J. Physiol. Heart Circulat. Physiol. – 2002. – **283**(1), Jul. – P.H5–H12.
  21. Yan L., Vatner D.E., Kim S.J. et al. Autophagy in chronically ischemic myocardium // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2005. – **102**(39), Sep. – P.13807–13812.
  22. Zhang J., Gong G., Ye Y. et al. Nitric oxide regulation of myocardial O2 consumption and HEP metabolism // Amer. J. Physiol. Heart Circulat. Physiol. – 2005. – **288**(1), Jan. – P. H310–H316.

*Ин-т фізіології ім. О.О.Богомольця НАН України, Київ;  
Міжнар. центр астроном. і медико-екол. досліджень  
НАН України, Київ*

*Матеріал надійшов до  
редакції 05.03.2007*