



М.Ю. Колесник<sup>1</sup>, И.Ф. Беленичев<sup>1</sup>, Г.В. Дзяк<sup>2</sup>, И.С. Чекман<sup>3</sup>

**ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ МИТОХОНДРИЙ МИОКАРДА У КРЫС  
СО СПОНТАННОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ (SHR) НА ФОНЕ  
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА И АТЕРОСКЛЕРОЗА**

<sup>1</sup>Запорожский государственный медицинский университет,

<sup>2</sup>ДУ «Днепропетровская государственная медицинская академия»,

<sup>3</sup>Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев

**Ключові слова:** спонтанно гіпертензивні щурів, мітохондрії, енергетичний обмін, оксидативний стрес, мітохондріальна пора, цукровий діабет, атеросклероз.

**Ключевые слова:** спонтанно гипертензивные крысы, митохондрии, энергетический обмен, оксидативный стресс, митохондриальная пора, сахарный диабет, атеросклероз.

**Key words:** spontaneous hypertensive rats, mitochondria, energetic production, oxidative stress, mitochondrial transition pore, diabetes mellitus, atherosclerosis.

Наведено результати дослідження функціонування мітохондрій у спонтанно гіпертензивних щурів на фоні експериментального цукрового діабету й атеросклерозу. Досліджено параметри енергетичного обміну, оксидативного стресу та проникність гігантської мітохондріальної пори кардіоміоцитів. Виявлено більший ступінь мітохондріальної дисфункції кардіоміоцитів в умовах гіперглікемії та атеросклерозу.

Представлены результаты исследования функционирования митохондрий миокарда у спонтанно гипертензивных крыс на фоне экспериментального сахарного диабета и атеросклероза. Изучены параметры энергетического обмена, оксидативного стресса и проницаемость гигантской митохондриальной поры кардиомиоцитов. Выявлена более выраженная степень митохондриальной дисфункции кардиомиоцитов в условиях гипергликемии и атеросклероза.

The results of the mitochondria functioning study in spontaneous hypertensive rats with experimental diabetes mellitus and atherosclerosis were presented in the article. The energy metabolism parameters, oxidative stress and the permeability of giant mitochondrial transition pore of cardiomyocytes were studied. More pronounced degree of the cardiomyocyte mitochondria dysfunction in case of concomitant hyperglycemia and atherosclerosis was revealed.

Артериальная гипертензия (АГ) остается наиболее распространенным заболеванием системы кровообращения, охватывая треть взрослого населения в Украине [1]. Современные схемы лечения АГ, основанные на блокировании ключевых нейрогуморальных систем, позволили в значительной степени снизить частоту основных сердечно-сосудистых осложнений этого заболевания (мозгового инсульта и инфаркта миокарда). Но для улучшения прогноза необходимо использовать и другие фундаментальные подходы.

В последние годы опубликованы экспериментальные работы, в которых показано, что нарушение нормальной регуляции артериального давления происходит на фоне развивающегося энергетического дефицита [2,3]. В связи с этим, большой интерес представляют исследования функционирования митохондрий в условиях АГ [4].

Как известно, митохондрии являются ключевыми продуцентами энергии в клетке, образуя аденозинтрифосфат (АТФ) путем окислительного фосфорилирования. Эти органеллы реагируют на любые изменения в интра- и экстрацеллюлярном матриксе и принимают участие в запрограммированной клеточной гибели – апоптозе. Важным регулятором нормального функционирования митохондрии является митохондриальная пора (МП). Она представляет собой высокоселективный потенциал-зависимый ионный канал внутренней мембраны диаметром 3 нм, способный пропускать молекулы размером менее 1,5 кДа [5]. Важнейшая роль МП заключается в поддержании необходимых pH-градиента и

мембранного потенциала для осуществления окислительного фосфорилирования. Кальциевая перегрузка способствует открытию МП, вызывая разобщение процесса окислительного фосфорилирования. Это приводит к избыточному поступлению воды в митохондрии, их набуханию и разрыву наружной митохондриальной мембраны с высвобождением цитохрома С и других проапоптотических факторов в цитозоль. В ряде экспериментальных исследований показано, что ингибирование оксидативного стресса способно снижать проницаемость МП и предотвращать запрограммированную гибель клетки [6]. В частности, естественный антиоксидант электронно-транспортной цепи митохондрий – коэнзим Q10 (убихинон) – способен ограничивать повреждение митохондрий при окислительном стрессе. Однако существуют проблемы с его доставкой в митохондрии, поскольку он может встраиваться не только в митохондриальные, но и другие мембраны. Это ограничение преодолено с помощью ионов, проникающих в митохондрии. Открываются широкие перспективы для создания новых препаратов для фармакологической регуляции митохондриальной дисфункции, в том числе на фоне АГ. Так, недавно группа химиков под руководством В.П. Скулачева синтезировала новую молекулу, которая получила название SkQ1, в которой убихинон заменен пластохиноном, выполняющим в растительных клетках аналогичную функцию, но являющийся более эффективным антиоксидантом [7].

Ряд исследователей показали, что в митохондриях кардиомиоцитов крыс со спонтанной гипертензией (SHR)



выявляются нарушения пространственной организации митохондриального ретикула, а также отмечается снижение продукции АТФ [8]. Но в клинической практике АГ часто сочетается с сахарным диабетом (СД) и ишемической болезнью сердца (ИБС). В этой связи исследование функционирования митохондрий при сочетанной кардиоваскулярной патологии представляется перспективным направлением.

### ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучить проявления системных признаков митохондриальной дисфункции кардиомиоцитов в условиях артериальной гипертензии на фоне экспериментальной гипергликемии и атеросклероза.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследовании использовали нормотензивных белых беспородных крыс-самцов массой 220–270 г (n=10), а также спонтанно гипертензивных крыс-самцов (SHR) массой 220–300 г (n=30). Все манипуляции проведены в соответствии с «Положениями про використання тварин у біомедичних дослідженнях», согласованном с «Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и научных целей» [9]. Крысы линии SHR предоставлены научно-исследовательской лабораторией кафедры фармакологии Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца (зав. – член-корр. НАН и НАМН Украины, профессор И.С. Чекман). Все исследования проведены на базе Центральной научно-исследовательской лаборатории Запорожского государственного медицинского университета (зав. – профессор А.В. Абрамов).

Первая экспериментальная группа состояла из крыс линии SHR (n=10), которым моделировали сахарный диабет путем однократного внутривенного введения стрептозотоцина в дозе 50 мг/кг, разведенного *ex tempore* в 1 мл 0,1 М цитратного буфера (рН 4,5) после 12-часового голодания. Далее каждое животное размещали в отдельной клетке при свободном доступе к воде и пище. В течение первых суток эксперимента крысам выпаивали 20% раствор глюкозы, в течение вторых – 10% [10]. Вторая экспериментальная группа представлена крысами линии SHR (n=20), которым моделировали атеросклероз путем ежедневного перорального введения гиперлипидогенной смеси на протяжении 20 суток, состоящей из масляного раствора холестерина в дозе 40 мг/кг и эргокальциферола в дозе 350 000 Ед/кг и твина-80 в дозе 10 мг/кг [11]. Третья группа – 10 интактных крыс-самцов SHR. В качестве группы контроля использовали нормотензивных беспородных крыс-самцов (n=10).

На 20 день исследования у крыс всех групп измеряли систолическое артериальное давление (АД) методом плетизмографии при помощи прибора «Trasonic Animal Research Flowmeter T-106 Series» («Trasonic Systems Inc.», США). Измерение проводили трижды с усреднением полученных результатов. Уровень АД у нормотензивных крыс составил 126±3 мм рт. ст., а у крыс линии SHR 155±5 мм рт. ст. (p<0,05).

После этого животных декапитировали под тиопенталовым наркозом (40 мг/кг). Материалом для исследований

была ткань сердца, из которой выделяли митохондриальную фракцию в 10-кратном объеме среды, содержащей (в ммоль): сахарозы – 250, трис-НСI-буфера – 20, ЭДТА – 1 (рН 7,4). Выделение митохондрий проводили методом дифференциального центрифугирования на рефрижераторной центрифуге «Sigma 3-30k» («Sigma Laborzentrifugen GmbH», Германия) при температуре +4°C [12]. Для очистки митохондриальной фракции от крупных клеточных фрагментов предварительно проводили центрифугирование в течение 7 мин при 1000 g, а затем супернатант повторно центрифугировали в течение 20 мин при 16000 g.

В митохондриальной фракции определяли степень окислительной модификации белков (ОМБ) по реакции взаимодействия окисленных аминокислотных остатков с 2,4-динитрофенилгидразином с образованием альдегидфенилгидразонов (АФГ), имеющих максимум поглощения при 270 нм и кетонфенилгидразонов (КФГ), имеющих максимум поглощения при 363 нм. Результаты выражали в условных единицах оптической плотности в пересчете на общий белок с учетом коэффициента разведения пробы [13]. В безбелковом экстракте митохондрий ткани сердца проводили количественное определение содержания адениловых нуклеотидов (АТФ, АДФ и АМФ) методом тонкослойной хроматографии на пластинах «Силуфол». После разделения в подвижной фазе, состоящей из диоксана, изопропанола, воды и аммиака (в соотношении 4:2:4:1), нуклеотиды идентифицировали в ультрафиолетовом свете (260 нм) по светопоглощению элюатов. Результат рассчитывали по калибровочной кривой и выражали в мкмоль на грамм ткани. Определение содержания лактата в митохондриях, выделенных из ткани сердца экспериментальных животных, проводили по методу Хохорста [14].

Для углубленного анализа состояния энергообеспечения миокарда рассчитаны дополнительные показатели энергетического обмена с учетом соотношения фракций адениловых нуклеотидов:

- энергетический заряд (ЭЗ)=АТФ+1/2АДФ/АТФ+АДФ+АМФ;
- энергетический потенциал (ЭП)=АТФ/АДФ;
- индекс фосфорилирования (ИФ)=АТФ/АДФ+АМФ;
- термодинамический контроль дыхания (ТКД)=АДФ/АМФ [15].

В качестве интегрального маркера системной митохондриальной дисфункции выбран процесс открытия гигантских МП, выделенных из ткани сердца экспериментальных животных [12]. Для этого фрагмент миокарда крыс тщательно промывали охлажденным 0,9% раствором КСI (3–4°C), измельчали и гомогенизировали в 10-кратном объеме среды (в ммоль): сахарозы – 250, трис-НСI-буфера – 20, ЭДТА – 1 (рН 7,4). Митохондрии выделяли методом дифференциального центрифугирования при температуре 4°C. Сначала гомогенат центрифугировали 7 минут при 700g для осаждения клеточных фрагментов. Затем супернатант центрифугировали повторно 15 минут при 11000 g. Полученный осадок митохондрий суспендировали в небольшом объеме среды выделения (но без ЭДТА) и сохраняли во льду



Содержание адениловых нуклеотидов и лактата в митохондриальной фракции кардиомиоцитов

Группа животных	Лактат, мкмоль/г ткани	АТФ, мкмоль/г ткани	АДФ, мкмоль/г ткани	АМФ, мкмоль/г ткани
SHR + СД <sub>1</sub>	2,921± 0,383	1,399± 0,044	0,733± 0,058	0,398± 0,028
SHR + атеросклероз <sub>2</sub>	2,363± 0,323	1,393± 0,048	0,707± 0,043	0,309± 0,04
SHR <sub>3</sub>	3,904± 0,097	1,816± 0,066	0,8± 0,04	0,276± 0,015
Контроль <sub>4</sub>	4,076± 0,177	2,369± 0,118	0,55± 0,016	0,207± 0,02
	P <sub>1-2</sub> >0,05 P <sub>1-3</sub> <0,05 P <sub>1-4</sub> <0,05 P <sub>2-3</sub> <0,05 P <sub>2-4</sub> <0,05 P <sub>3-4</sub> >0,05	P <sub>1-2</sub> >0,05 P <sub>1-3</sub> <0,05 P <sub>1-4</sub> <0,05 P <sub>2-3</sub> <0,05 P <sub>2-4</sub> <0,05 P <sub>3-4</sub> <0,05	P <sub>1-2</sub> >0,05 P <sub>1-3</sub> >0,05 P <sub>1-4</sub> <0,05 P <sub>2-3</sub> >0,05 P <sub>2-4</sub> <0,05 P <sub>3-4</sub> >0,05	P <sub>1-2</sub> <0,05 P <sub>1-3</sub> <0,05 P <sub>1-4</sub> <0,05 P <sub>2-3</sub> >0,05 P <sub>2-4</sub> <0,05 P <sub>3-4</sub> <0,05

Примечание: <sub>1</sub>SHR + СД – спонтанная гипертензия + сахарный диабет; <sub>2</sub>SHR + атеросклероз – спонтанная гипертензия + атеросклероз; <sub>3</sub>SHR – спонтанная гипертензия; <sub>4</sub>нормотензивные крысы.

Таблица 2

Показатели энергетического метаболизма в митохондриальной фракции кардиомиоцитов

Группа животных	ЭЗ	ЭП	ИФ	ТДК
SHR + СД <sub>1</sub>	2,792±0,043	2,014±0,277	1,252±0,087	1,934±0,267
SHR + атеросклероз <sub>2</sub>	3,029±0,136	2,581±0,108	1,81±0,122	2,363±0,222
SHR <sub>3</sub>	2,76±0,05	1,795±0,136	1,332±0,1	2,94±0,16
Контроль <sub>4</sub>	3,242±0,13	4,307±0,408	3,127±0,129	2,8±0,256
	P <sub>1-2</sub> >0,05 P <sub>1-3</sub> >0,05 P <sub>1-4</sub> <0,05 P <sub>2-3</sub> >0,05 P <sub>2-4</sub> >0,05 P <sub>3-4</sub> <0,05	P <sub>1-2</sub> >0,05 P <sub>1-3</sub> >0,05 P <sub>1-4</sub> <0,05 P <sub>2-3</sub> >0,05 P <sub>2-4</sub> <0,05 P <sub>3-4</sub> <0,05	P <sub>1-2</sub> <0,05 P <sub>1-3</sub> >0,05 P <sub>1-4</sub> <0,05 P <sub>2-3</sub> <0,05 P <sub>2-4</sub> <0,05 P <sub>3-4</sub> <0,05	P <sub>1-2</sub> >0,05 P <sub>1-3</sub> <0,05 P <sub>1-4</sub> <0,05 P <sub>2-3</sub> >0,05 P <sub>2-4</sub> >0,05 P <sub>3-4</sub> >0,05

Примечание: <sub>1</sub>SHR + СД – спонтанная гипертензия + сахарный диабет; <sub>2</sub>SHR + атеросклероз – спонтанная гипертензия + атеросклероз; <sub>3</sub>SHR – спонтанная гипертензия; <sub>4</sub>нормотензивные крысы.

при температуре от 0°C до +1°C. Для регистрации открытия МП в инкубационную смесь, которая состояла из 120 ммоль КСl, 0,5 ммоль КН<sub>2</sub>РO<sub>4</sub>, 2 ммоль глутамата, 1 ммоль малата, 20 ммоль трис-НСl-буфера (рН 7,4), вносили суспензию митохондрий. Изменения барьерной функции митохондриальных мембран определяли спектрофотометрически как снижение светопоглощения при 540 нм, вызванное набуханием митохондрий. Процесс индуцировали внесением в инкубационную среду 50 мкмоль Са<sup>2+</sup>. Открытие МП сопровождалось набуханием митохондрий и выходом Са<sup>2+</sup> во внемитохондриальное пространство после Са<sup>2+</sup>-перегрузки органелл. Снижение оптической плотности (ΔЕ) в исследуемых образцах характеризовало интенсивность процесса.

Все спектрофотометрические исследования выполняли на приборе Libra S32 PC («Biochrom Ltd.», Англия).

Статистическую обработку данных производили с помощью пакета программ «Statistica 6.0» («StatSoft», США, № лицензия АХХR712D833214FAN5). Сравнительный анализ в группах проводили с помощью однофакторного дисперсионного анализа ANOVA с использованием критерия Ньюмена-Кейлса для множественных сравнений.

Статистически значимыми считали отличия при p<0,05.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате исследований установлено, что в миокарде спонтанно гипертензивных крыс отмечаются достоверные нарушения в системе клеточной энергопродукции. Выявлено, что наиболее выраженный дефицит АТФ наблюдается у животных с моделированными атеросклерозом и сахарным диабетом (табл. 1). Регистрируется также статистически значимый дефицит молочной кислоты у спонтанно гипертензивных крыс первой и второй экспериментальных групп. Снижение лактата, который может использоваться как адекватный энергетический субстрат в условиях дефицита АТФ, можно расценивать как проявление вторичной митохондриальной дисфункции. При углубленном анализе содержания макроэргических фосфатов обнаружены достоверные отличия в изменении показателя энергетического заряда (ЭЗ), отражающего степень заполнения высокоэнергетическими связями системы АТФ-АДФ-АМФ (табл. 2). Снижение ЭЗ отмечали в 1 и 3 экспериментальной группе, по сравнению с нормотензивными животными. Показатель энергетического потенциала (ЭП), свидетельствующий об



Таблица 3

## Показатели окислительного повреждения белков митохондриальной фракции кардиомиоцитов

Группа животных	Спонтанная ОМБ		Металл-катализируемая ОМБ	
	АФГ, е.о.п./г белка*	КФГ, е.о.п./г белка	АФГ, е.о.п./г белка	КФГ, е.о.п./г белка
SHR + СД <sub>1</sub>	28,849±1,035	25,547±0,706	20,312±1,244	16,789±0,895
SHR + атеросклероз <sub>2</sub>	26,49±1,78	19,774±0,614	34,821±2,802	19,769±0,624
SHR <sub>3</sub>	22,844±2,337	17,577±2,115	29,819±3,008	16,898±1,288
Контроль <sub>4</sub>	6,863±0,4	5,511±0,533	10,266±0,847	6,288±0,588
	P <sub>1-2</sub> >0,05 P <sub>1-3</sub> >0,05 P <sub>1-4</sub> <0,05 P <sub>2-3</sub> >0,05 P <sub>2-4</sub> <0,05 P <sub>3-4</sub> <0,05	P <sub>1-2</sub> <0,05 P <sub>1-3</sub> <0,05 P <sub>1-4</sub> <0,05 P <sub>2-3</sub> >0,05 P <sub>2-4</sub> <0,05 P <sub>3-4</sub> <0,05	P <sub>1-2</sub> <0,05 P <sub>1-3</sub> <0,05 P <sub>1-4</sub> <0,05 P <sub>2-3</sub> >0,05 P <sub>2-4</sub> <0,05 P <sub>3-4</sub> <0,05	P <sub>1-2</sub> >0,05 P <sub>1-3</sub> >0,05 P <sub>1-4</sub> <0,05 P <sub>2-3</sub> >0,05 P <sub>2-4</sub> <0,05 P <sub>3-4</sub> <0,05

Примечание: <sub>1</sub>SHR + СД – спонтанная гипертензия + сахарный диабет; <sub>2</sub>SHR + атеросклероз – спонтанная гипертензия + атеросклероз; <sub>3</sub>SHR – спонтанная гипертензия; <sub>4</sub>нормотензивные крысы; \* – е.о.п./г – единиц оптической плотности/грамм.

изменениях в активности дыхательной цепи митохондрий, достоверно снизился во всех группах SHR крыс относительно контроля. Индекс фосфорилирования (ИФ), характеризующий соотношение между АТФ и пулом АДФ-АМФ, был значимо снижен во всех группах в сравнении с контролем, в наибольшей степени – в группе сахарного диабета. Показатель термодинамического контроля дыхания (ТДК), который отражает зависимость активности дыхательной цепи митохондрий от интенсивности фосфорилирования, был достоверно ниже у животных с сахарным диабетом, по сравнению с остальными группами.

Считается, что окислительная модификация белков (ОМБ) является одним из ранних внутриклеточных индикаторов повреждения функциональных макромолекул [16,17]. Дисфункция митохондрий, как правило, сопровождается интенсивной генерацией активных форм кислорода (АФК), что ведет к повреждению белков и липидов как самих митохондрий, так и других клеточных компонентов. Анализируя экспериментальные данные, следует отметить, что у SHR крыс существенно (по сравнению с контролем) повышается проокислительный потенциал митохондрий миокарда (табл. 3). Содержание продуктов спонтанной окислительной модификации митохондриальных белков (АФГ и КФГ) достоверно выше во всех экспериментальных группах по сравнению с контролем. При этом в группе крыс SHR с сахарным диабетом регистрируется статистически значимое повышение уровня КФГ по отношению не только к нормотензивным животным, но и крысам SHR с атеросклерозом и без него. В то же время, повышение маркеров металл-катализируемой ОМБ в наибольшей степени отмечено в группе с экспериментальным атеросклерозом. Повышение маркеров металл-катализируемой ОМБ свидетельствует об истощении антиоксидантных резервов в митохондриях. Возможно, у SHR крыс с атеросклерозом высокая интенсивность окислительного стресса связана с меньшим содержанием липопротеидов высокой плотности как антиоксидантного соединения [18]. В митохондриях миокарда SHR крыс с сахарным диабетом более высокая интенсивность металл-индуцированной

ОМБ, вероятнее всего, обусловлена нарушением реакций пентозофосфатного шунта, дефицитом НАДФН, необходимого для нормального функционирования глутатионового звена тиол-дисульфидной системы [19]. Все эти данные свидетельствуют о формировании АФК-зависимой митохондриальной дисфункции миокарда SHR крыс, особенно в условиях неблагоприятного метаболического фона, вызванного атеросклерозом или сахарным диабетом.

Как известно, промежуточные метаболиты системы оксидантного стресса инициируют каскад метаболических нарушений, в частности, модулируют открытие гигантской МП [20]. Зарегистрировано увеличение скорости спонтанного открытия МП и набухания митохондрий миокарда SHR крыс, что свидетельствует об их повреждении (табл. 4).

Таблица 4

## Регистрация степени открытия митохондриальной поры

Группа животных	Δ E*
SHR + СД <sub>1</sub>	0,348 ± 0,01
SHR + атеросклероз <sub>2</sub>	0,312 ± 0,009
SHR <sub>3</sub>	0,146 ± 0,012
Контроль <sub>4</sub>	0,018 ± 0,001
	P <sub>1-2</sub> <0,05 P <sub>1-3</sub> <0,05 P <sub>1-4</sub> <0,05 P <sub>2-3</sub> <0,05 P <sub>2-4</sub> <0,05 P <sub>3-4</sub> <0,05

Примечание: <sub>1</sub>SHR + СД – спонтанная гипертензия + сахарный диабет; <sub>2</sub>SHR + атеросклероз – спонтанная гипертензия + атеросклероз; <sub>3</sub>SHR – спонтанная гипертензия; <sub>4</sub>нормотензивные крысы; \*Δ E – изменение оптической плотности суспензии митохондрий после воздействия цитотоксических агентов.

Наиболее выраженные нарушения наблюдали в миокарде SHR крыс с сахарным диабетом и атеросклерозом. Показатель, характеризующий набухание митохондрий, повышается у крыс со спонтанной артериальной гипертензией, а также у SHR крыс с атеросклерозом и сахарным диабетом, соответственно в 8,1, 17,3 и 19,3 раза (по сравнению с нор-



мотензивными животными). Одной из причин открытия МП считают кальциевую перегрузку вследствие избыточно поступающего в митохондрии цитозольного кальция [21,22]. В случае SHR крыс можно говорить о существовании генетически детерминированных особенностей клеточных мембран митохондрий, приводящих к нарушению кальциевого транспорта, что особенно манифестно проявляется в условиях неблагоприятного метаболического фона (сахарный диабет, атеросклероз).

### ВЫВОДЫ

1. У спонтанно гипертензивных крыс регистрируют нарушения энергопродуцирующей функции митохондрий в виде снижения образования адениловых нуклеотидов и лактата, в наибольшей степени – на фоне экспериментального сахарного диабета и атеросклероза.

2. Наиболее высокая прооксидантная активация митохондрий кардиомиоцитов отмечается в группе животных с экспериментальным сахарным диабетом. В то же время, у животных с атеросклерозом зафиксировано наибольшее истощение антиоксидантных резервов.

3. Степень открытия митохондриальной поры – интегрального маркера повреждения митохондрий – достоверно выше у спонтанно гипертензивных крыс по сравнению с контролем, прогрессивно увеличиваясь на фоне экспериментального диабета и атеросклероза.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Сиренко Ю.М. Гіпертонічна хвороба і артеріальні гіпертензії [Текст]: наукове видання / Ю.М. Сиренко. – Донецьк: Видавельц Заславський О.Ю., 2011. – 304 с.
2. Постнов Ю.В. К развитию мембранной концепции патогенеза первичной гипертензии (нарушенная функция митохондрий и энергетический дефицит) / Ю.В. Постнов // Кардиология. – 2000. – №10. – С. 4–12.
3. Сниженная АТФ-синтезирующая способность митохондрий клеток головного мозга крыс со спонтанной гипертензией (SHR) / А.Д. Дорошук [и др.] // Кардиология. – 2004. – №3. – С. 64–65.
4. Accelerated mitochondrial adenosine diphosphate/adenosine triphosphate transport improves hypertension-induced heart disease / T. Walther [et al.] // Circulation. – 2007. – Vol. 115. – P. 333–344.
5. Gustafsson A. Heart mitochondria: gates of life and death / A. Gustafsson, R. Gottlieb // Cardiovascular Research. – 2008. – Vol. 77. – P. 334–343.
6. Halestrap A. Mitochondrial permeability transition pore opening during myocardial reperfusion – a target for cardioprotection / A. Halestrap, S. Clarke, S. Javadov // Cardiovascular Research. – 2004. – Vol. 61. – P. 372–385.
7. Лакомкин В.Л. Митохондриальный антиоксидант SkQ1 уменьшает интенсивность желудочковых аритмий, вызванных адреналином / В.Л. Лакомкин, А.А. Абрамов, В.И. Капелько // Кардиология. – 2011. – №11. – С. 60–63.
8. Дорошук А.Д. Структурно-функциональные особенности митохондрий при экспериментальной гипертензии различного генеза: дис. канд. биол. наук: спец. 03.00.04 «Биохимия» / Дорошук Александр Дмитриевич. – М., 2007. – 127 с.
9. Етика лікаря та права людини: положення про використання тварин у біомедичних дослідках // Експер. та клін. фізіол. біохімія. – 2003. – №2 (22). – С. 108–109.
10. Патент 53327 України, МПК G09B23/00. Спосіб визначення резистентності бета-клітин панкреатичних острівців підшлункової залози в експерименті / Колесник Ю.М., Абрамов А.В., Ганчева О.В., Іваненко Т.В.; власник Запорізький державний медичний університет. – № u 2010 00744; заявл. 2010.01.26; опубл. 2010.10.11.
11. Iousufzai S.Y.K. 3-Hydroxy-3-Methyl-glutaric Acid and Experimental Atherosclerosis in Rats / S.Y.K. Iousufzai, M. Siddigi // Experientia. – 1976. – №32. – P. 1033–1036
12. Аконова О.В. Индукция открытия митохондриальной поры под действием  $Ca^{2+}$  в миокарде крыс / О.В. Аконова, В.Ф. Сагац // Укр. біохім. журн. – 2004. – Т. 76, №1. – С. 48–55.
13. Halliwell B. Free radicals in biology and medicine / B. Halliwell, J. Gutteridge. – 4th ed. – Oxford University Press, 2007. – 704 p.
14. Прохорова М.И. Современные методы биохимических исследований (липидный и энергетический обмен): Учеб. пособие / М.И. Прохорова. – Л.: Изд-во Ленинградского ун-та, 1982. – 272 с.
15. Лук'яничук В.Д. Стан енергетичного гомеостазу у щурів при застосуванні потенційного церебропротектора – ОК-3 в умовах закритої черепно-мозкової травми / В.Д. Лук'яничук, А.А. Висоцький, І.І. Сейфуліна // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2009. – №3 (10). – С. 20–27.
16. Judge S. Cardiac mitochondrial bioenergetics, oxidative stress and ageing / S. Judge, C. Leeuwenburgh // Am J Physiol Cell Physiol. – 2007. – Vol. 292 (6). – P. 1983–1992.
17. Беленичев И.Ф. Митохондриальная дисфункция при церебральной патологии. Нейропротекция цереброкурином / И.Ф. Беленичев [и др.] // Международный неврологический журнал. – 2008. – №4 (20). – С. 20–26.
18. Mitochondrial oxidative stress significantly influences atherogenic risk and cytokine-induced oxidant production / C. Harrison [et al.] // Environ Health Perspect. – 2011. – №119 (5). – P. 676–681.
19. Oxidative stress, nitric oxide, and diabetes / D. Pitocco [et al.] // Rev Diabet Stud. – 2010. – Vol. 7 (1). – P. 15–25.
20. Signal transduction to the permeability transition pore / A. Rasola [et al.] // FEBS Lett. – 2010. – Vol. 584 (10). – P. 1989–1996.
21. Особливості кальцій-індуцуюваного вихода кальція із митохондрий печені спонтанно-гіпертензивних крыс / Е.Ю. Будников [и др.] // Кардиология. – 2005. – Т. 45, №7. – С. 49–53.
22. Постнов Ю.В. Недостаточность образования АТФ в связи с кальциевой перегрузкой митохондрий как источник повышения артериального давления при первичной гипертензии / Ю.В. Постнов // Кардиология. – 2005. – №10. – С. 4–11.

### Сведения об авторах:

Колесник М.Ю., к. мед. н., ассистент каф. семейной медицины и терапии ФПО ЗГМУ.

Беленичев И.Ф., д. биол. н., профессор, зав. каф. фармакологии и медицинской рецептуры ЗГМУ.

Дзяк Г.В., академик НАМН Украины, д. мед. н., профессор, зав. каф. госпитальной терапии №1, ректор ДУ «ДГМА».

Чекман И.С., член-корр. НАН и НАМН Украины, д. мед. н., профессор, зав. каф. фармакологии НМУ им. А.А. Богомольца.

### Адрес для переписки:

Колесник Михаил Юрьевич. 69035, г. Запорожье, пр. Маяковского, 26, каф. семейной медицины и терапии ФПО ЗГМУ.

Тел.: (061) 764 64 52.

E-mail: zsmumk@gmail.com

Поступила в редакцию 02.02.2012 г.