

Никулина Н.А.¹, Грицук А.И.², Саливончик Д.П.², Доценко Э.А.¹

¹Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

²Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Беларусь

Nikulina N.A.¹, Gritsuc A.I.², Salivonchik D.P.², Dotsenko E.A.¹

¹Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

²Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

Обоснование оптимальной дозы кислородотерапии с учетом показателей тканевого дыхания при экспериментальном инфаркте миокарда у крыс

Selection of the optimal dose of oxygen to the tissue respiration rate in experimental myocardial infarction

Резюме

Цель. Определение оптимального режима использования ГБО от «высоких к малым» дозам на основании измерения полярографическим способом тканевого дыхания (ТД) у 65 крыс с экспериментальным ИМ. Сеанс ГБО проводился через 3 часа после лигирования ЛКА в режиме «малых» (0,02 МПа) и «больших» (0,2 МПа) доз гипероксии длительностью 60 минут. Полярографические исследования выполнялись с использованием закрытого платинового электрода Кларка, производилось измерение скорости ТД в здоровом миокарде, в зоне повреждения и ишемии и в зоне некроза.

Результаты и обсуждение. Было отмечено, что значения показателя ТД (Me, 25–75%) неуклонно повышались от контрольной интактной группы до группы использования ГБО в «высоких» дозах. Гипербарическая оксигенация в режиме «малых» доз дает наиболее эффективный результат умеренной активации тканевого дыхания «живой» ткани миокарда как в зоне здорового миокарда (6,14 нмоль O₂ × мин/мг белка), так и в зоне повреждения и ишемии (5,26 нмоль O₂ × мин/мг белка), а также в предполагаемой зоне некроза миокарда (4,14 нмоль O₂ × мин/мг белка).

Использование ГБО в режиме «высоких» доз приводит к «взрыву» тканевого потребления кислорода, патологическому избытку образования активных форм кислорода, что предопределяет ее неблагоприятный исход как в зоне неповрежденного (здорового) миокарда (8,32 нмоль O₂ × мин/мг белка, $p > 0,05$), так и в зоне повреждения и ишемии (8,02 нмоль O₂ × мин/мг белка, $p > 0,05$).

Ключевые слова: экспериментальный инфаркт миокарда, тканевое дыхание, гипербарическая оксигенация.

Resume

Polarography is a major, highly accurate method of study of the integral characteristic in living tissue – tissue respiration and oxidative phosphorylation. The aim of the study was to determine the optimal use of HBOT with «high to low» dose, based on measurement of tissue respiration (TD) in 65 rats with experimental myocardial infarction. HBO session was held in 3 hours after ligation of the LCA in the «small, 0,02 MPa» and «high, 0,2 MPa» doses of hyperoxia for 60 minutes. Polarographic studies were performed with the use of a closed platinum Clark electrode measuring the rate of TD in the healthy myocardium at the site of injury and ischemia and in the zone of necrosis.

It was noted that the value of the indicator TD (Me, 25–75%) have risen steadily from the control group to group affected with HBO in the «high» doses.

Conclusions: Hyperbaric oxygen therapy in the «low» dosage makes the most effective result of moderate activation of tissue respiration in «live» myocardial tissue in the area of healthy myocardium (6,14 nmol O₂ × min / mg protein) and in the area of injury and ischemia (5,26 nmol O₂ × min / mg protein), and even in the intended area of myocardial necrosis (4,14 nmol O₂ × min / mg protein).

The use of HBO in the «high» dose leads to the «explosion» of tissue oxygen consumption, pathological excess of reactive oxygen species, which determines its poor outcome, as in the area of intact (healthy) infarction (8,32 nmol O₂ × min / mg protein, p > 0,05), and in the area of injury and ischemia (8,02 nmol O₂ × min / mg protein, p > 0,05).

Key words: experimental myocardial infarction, tissue respiration, hyperbaric oxygenation.

■ ВВЕДЕНИЕ

Выработка энергии клеткой является одной из основных составляющих жизнедеятельности организма, причем основная нагрузка при этом приходится на аэробный цикл митохондриального окисления. Деятельность митохондрий непосредственно сопряжена с работой специфических структур, которые регулируют физиологию и метаболизм органелл, транспорт субстратов, связь метаболических ответов митохондрий с другими клеточными процессами. Кислород служит конечным акцептором электронов, образующихся в дегидрогеназных реакциях энергетического обмена и переносимых по митохондриальной дыхательной цепи, поэтому измерение скорости потребления его тканью является интегральной характеристикой процессов энергообразования, состояния системы транспорта субстратов через мембрану митохондрий, активности комплексов дыхательной цепи, АТФ синтетазы и т.д. [18, 21, 22, 32].

Неизбежно образующиеся активные формы кислорода (АФК) составляют до 5% всего утилизируемого кислорода, что имеет определенное физиологическое значение в организме. Превышение этого процента образования АФК может приводить к лавинообразному повреждению ткани [33, 35]. Поэтому логично, что нарушение функции митохондрии приводит не только к нарушению выработки энергии, но и к резкому увеличению продукции АФК [36].

Изложенное в полной мере относится и к миокарду, в основе метаболизма которого лежит аэробный энергетический метаболизм, его нарушение приводит к развитию сердечной патологии, в частности

По современным представлениям, митохондрия является центром регуляции не только редокс-гомеостаза клетки, но и всей ее антиоксидантной защиты [27].

сердечной недостаточности [17, 30, 31]. Функциональные возможности миокардиальных митохондрий зависят от достаточности поступления кислорода и депонирования кислорода в виде оксигемоглобина, что отличает их от митохондрий, расположенных в других органах и тканях. Для митохондрий ткани сердца характерны более высокая активность ферментов, более плотная упаковка крист, последние более крупных размеров, что обеспечивает кардиомиоцитам почти 4-кратное преобладание суммарного объема митохондрий над объемом саркоплазмы [32, 37].

Основным субстратом энергетического обмена миокарда являются жирные кислоты (ЖК), поставляющие до 70% общего количества АТФ. Значительные запасы ЖК депонированы в миокарде в виде триглицеридов (ТГ) и фосфолипидов. Около 30% энергии миокард производит, окисляя гликоген, глюкозу и продукты ее метаболизма – лактат и пироват [18, 11, 30, 36]. Последний путь больше характерен при условии дефицита кислорода.

В настоящее время заболевания миокарда ишемической природы лидируют как в структуре заболеваемости пациентов, так и по причинам смерти. Использование методики, раскрывающих «инфарктсвязанную» артерию (ИСА) в остром периоде заболевания приводит к существенному снижению смертности у пациентов с инфарктом миокарда (ИМ), прежде всего за счет восстановления кислородного баланса сердечной мышцы. В том случае, если раскрытия артерии добиться не удастся, перспективным представляется использование гипербарической оксигенации (ГБО). Показано, что в области некроза сердечной мышцы тканевое давление кислорода резко снижено, но никогда не падает до «0» [9, 10].

В настоящее время накоплен определенный опыт применения ГБО в клинической практике [2, 6, 14, 15], который позволил сформулировать ряд вопросов, требующих экспериментального обоснования. Один из них – возможность использования лечебной гипероксии в острейшем и остром периодах ИМ в режиме «малых» доз, при избыточном давлении кислорода 0,02 МПа (традиционно применяют избыточное давление 0,2 МПа). Как ни заманчиво применение кислорода при максимально возможном давлении, существуют факторы, негативно влияющие на эффективность лечения в таком режиме. Так, S. Kim с соавт. [24] обнаружили существенное усиление перекисного окисления липидов и степени окислительного стресса у животных, находившихся под воздействием гипербарического кислорода под давлением 0,2 МПа, по сравнению с животными, подвергшимися воздействию кислорода под давлением 0,03 МПа. Эти же исследователи показали [25], что умеренное избыточное давление кислорода более эффективно у пациентов с синдромом хронической усталости, чем традиционно используемое, в том числе и за счет уменьшения окислительного стресса.

Основным, широко распространенным и высокоточным методом изучения тканевого дыхания и окислительного фосфорилирования является полярография [4, 5, 16, 26]; она дает возможность проводить непрерывную регистрацию скорости потребления кислорода тканью с точностью 10^{-9} моль.

■ ЦЕЛЬ

Сравнение эффективности «высоко»- и «низко»-дозовых режимов использования ГБО на основании измерения интегральной характеристики живой ткани – тканевого дыхания (ТД).

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектом экспериментального исследования были 60 беспородных крыс массой 200–250 г обоего пола в возрасте от 9 месяцев до 1 года, находящиеся в стандартных условиях вивария [7]. Работа с животными проводилась в соответствии с этическими требованиями Хельсинской декларации (пересмотр 2000 г.) [12].

Экспериментальный инфаркт миокарда у крыс воспроизводили путем перевязки левой коронарной артерии, как описано Jian Ye с соавт. [23], с модификациями. Животное наркотизировали внутривенным введением 1% раствора тиопентала натрия из расчета 40 мг/кг. В асептических условиях тупо вскрывали грудную клетку слева, с помощью ранорасширителей раздвигали 5–6 ребра, выводили сердце в рану и осуществляли перевязку левой коронарной артерии на 1 мм ниже края ушка левого предсердия; игла проводилась в толще миокарда перпендикулярно к оси сердца. Затем сердце вправляли в грудную полость, на мышцы и кожу накладывали швы. Животные просыпались после операции через 15–20 минут; летальность не превышала 20%. У части крыс перевязку коронарной артерии не производили; после вскрытия грудной клетки ее зашивали вновь (ложнооперированные животные).

У каждой крысы производили запись электрокардиограммы (электрокардиограф ЭК1Т04 «Малыш», Россия) во II отведении до операции, через 15–30 минут после операции и непосредственно перед забоем животного (скорость протяжки 50 мм/сек, вольтаж – 1 мВ = 10 мм). Критерием включения оперированной особи в дальнейшее исследование служило появление после операции типичных ишемических изменений: смещение интервала S–T выше изолинии, формирование патологического комплекса QRS, значительное урежение ритма [8, 29].

Сеанс ГБО проводили в гипербарической одноместной барокамера БЛКС-303 МК (ФГУП «ГКНПЦ имени М.В. Хруничева», Россия), предназначенной для проведения лечебных сеансов методом гипербарической оксигенации с соблюдением правил техники безопасности. Длительность сеанса – 60 минут, избыточное давление 0,02 МПа и 0,1 МПа, время от начала ИМ – 60–120 минут.

В соответствии с протоколами эксперимента выделены следующие группы животных:

- группа 1, n = 6; ложнооперированные животные; коронарная артерия не перевязывалась, сеанс ГБО не проводился;
- группа 2, n = 19; естественное течение ИМ; сеанс ГБО после перевязки коронарной артерии не проводился;
- группа 3, n = 11; процедура ГБО выполнена при избыточном давлении кислорода 0,02 МПа;
- группа 4, n = 14; процедура ГБО выполнена при избыточном давлении кислорода 0,1 МПа;
- группа 5, n = 15; проводилась оксигенотерапия при атмосферном давлении.

Общая продолжительность операции занимала 15–20 минут, грудная клетка оставалась открытой 45–60 секунд, что дало возможность использовать неингаляционный наркоз.

Определение ТД полярографическим методом [1, 13]. Этапы подготовки ткани к исследованию представлены на рис. 1.

Для проведения полярографических исследований животных декапитировали тотчас после окончания процедуры ГБО, извлекали миокард, который охлаждали, освобождали от соединительной ткани, промывали в физиологическом растворе, продавливали через плунжер с диаметром отверстий 0,5 мм и помещали в раствор Хенкса. Все операции проводились при температуре 0–2°C, в течение не более 2 минут. Затем на компьютеризированной установке Record 4 (Институт экспериментальных и теоретической биофизики РАН, Россия) исследовали препараты ткани миокарда: при величине поляризующего напряжения 0,70 В с помощью закрытого платинового электрода Кларка в термостатируемой (30°C) полярографической ячейке измеряли скорость потребления кислорода «живой» тканью. В этих условиях исходное количество кислорода, растворенного в заданном объеме ячейки, равнялось 250 нмоль/мл (мкмоль/л).

Скорость тканевого дыхания выражали в нмоль O₂ × мин/мг белка (далее – ТД), которую рассчитывали по формуле:

$$\frac{A \times V}{T \times C} \frac{\text{нМО}_2}{\text{мин} \times \text{мг белка}}$$

где А – число миллиметров, соответствующих уменьшению диффузионного тока при дыхании за время Т в минутах;

Методика определения тканевого дыхания методом полярографии

(чувствительность метода: 10⁻⁹ моль O₂)

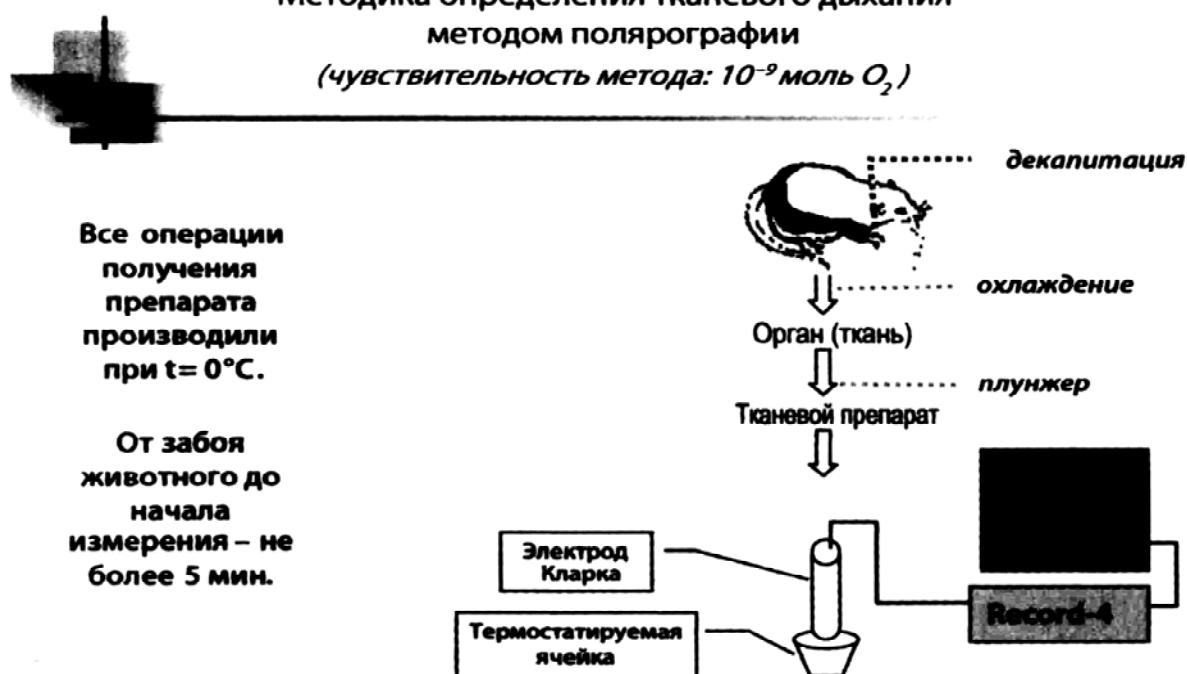


Рис. 1. Схема проведения полярографического исследования митохондриального окисления «тканевых» срезов миокарда

Анализ показателей ТД оценивался в здоровом миокарде, зонах ишемии, повреждения и некроза по визуальным признакам [23].

V – цена 1 мм на записи в $nA O_2$, то есть отношение начальной концентрации кислорода в ячейке к первоначальной величине диффузионного тока;

C – количество мг белка тканевого препарата.

Обработку данных производили с помощью программы Statistica 6.0 методами непараметрической статистики: по критерию Манна–Уитни для независимых групп и критерий Вилкоксона для зависимых групп, а данные представляли в виде медианы (Me) и 25–75 перцентилей [3].

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для оценки pO_2 применяют как полярографические, так и неполярографические методы. Последние включают в себя масс-спектроскопию, спектрографию замороженного образца, позитронно эмиссионную томографию и др. «Золотым» стандартом митохондриологии является полярография, для которой характерны точность и воспроизводимость в широком диапазоне значений кислорода, простота выполнения, безопасность и неинвазивность, а также небольшие размеры устройства [4, 5].

Скорость потребления кислорода является интегральным показателем, отражающим состояние энергетического метаболизма при условии сохранения жизнеспособности относительно интактного тканевого препарата [1]. Предпочтительными объектами исследования являются как тканевые срезы, так и гомогенаты тканей, которые имеют достаточное количество эндогенных субстратов АДФ и фосфата, необходимых для обеспечения довольно высокой дыхательной активности [11]. Сохранение микроархитектуры тканей является, на наш взгляд, решающим условием для получения объективной оценки состояния энергетического обмена исследуемой ткани, а также для более успешной интерполяции полученных результатов к условиям существования ткани «in vivo».

Оцениваемая величина ТД характеризует не только скорость дыхания на эндогенных субстратах, но и тканевая, внутримитохондриальная активность (содержание) транспортных систем, переносящих эндогенные субстраты из цитозоля в митохондриальный компартмент, а также активность ферментов окисления этих субстратов, активность ферментов дыхательной цепи и внутримитохондриальный уровень кислорода.

В исследование (табл. 1) были включены 65 крыс. Обращает на себя внимание отсутствие числа погибших особей до декапитации в группе «малых» доз гипероксии, при максимальном значении данного показателя в контрольной группе с моделированием ИМ. Интраоперационная гибель крыс отмечена у 7,7%, не удалось реализовать ИМ у 12,3% особей, что свидетельствует об устойчивости модели эксперимента (80%).

Следует обратить внимание на то, что методом полярографии производилось определение интегрального показателя живой клетки – измерение скорости ТД в здоровом миокарде, зоне повреждения и ишемии и непосредственно в зоне некроза. В ряде исследований на животных продемонстрировано, что потребление кислорода остается стабильным в широком диапазоне доставки кислорода за счет экстракции последнего из кровотока, исходя из соответствующей метаболической потребности ткани и организма в целом. Это так называемая «независи-

Таблица 1

Распределение крыс, участвующих в экспериментальных исследованиях с моделированием ИМ, по группам, n (P ± p, %)*

Группы, (n)	Число особей, участвующих в эксперименте	Число особей, погибших до декапитации	Интраоперационная гибель особей	Число особей с нереализованной моделью ИМ
1 (n = 6)	6	–	–	–
2 (n = 19)	9 (47,4 ± 0,11)	6 (31,6 ± 0,1)	1 (5,3 ± 0,05)	3 (15,8 ± 0,05)
3 (n = 11)	9 (81,8 ± 0,11)	–	2 (18,2 ± 0,11)	–
4 (n = 14)	9 (64,3 ± 0,13)	2 (14,3 ± 0,09)	1 (7,1 ± 0,11)	2 (14,3 ± 0,09)
5 (n = 15)	9 (60,0 ± 0,13)	2 (13,3 ± 0,09)	1 (6,7 ± 0,09)	3 (20,0 ± 0,09)

Примечания:

* – p – доля животных; ± p – стандартная ошибка доли.

мость от кислородоснабжения», и ее рассматривают как свидетельство благополучия тканей и адекватной их оксигенации [2].

При снижении кислородоснабжения ниже критического порога, как это происходит при патологических состояниях, потребление кислорода не может оставаться стабильным и снижается пропорционально доставке, что ведет к условиям, когда потребление кислорода зависит от доставки последнего и увеличивает скорость тканевого дыхания.

Хотя применение гипероксии широко используется в клинической практике для улучшения оксигенации тканей, лишь немногие исследователи рассматривают действие гипероксии на объем потребленного кислорода тканью. Данные о влиянии гипербарической гипероксии на потребление кислорода редки. Умеренное усиление ТД может рассматриваться как адаптационный фактор к различного рода изменениям метаболической активности ткани, например, при ишемии миокарда. Причем, 2-кратное повышение данного показателя свидетельствует о компенсации ТД, характерной и выбираемой самим организмом при наличии повреждающего стимула. Полученные данные о величине ТД в изучаемых группах представлены в табл. 2

Анализ показателей ТД оценивался в здоровом миокарде, зонах ишемии и повреждения, а также некроза. Из табл. 2 следует, что значения

У организма экспериментальных животных в состоянии покоя доставка кислорода приблизительно в 2 раза выше потребления кислорода тканями для сохранения независимого метаболизма.

Таблица 2

Показатель тканевого дыхания (ТД, нмоль O₂ × мин/мг белка) при моделировании экспериментального ИМ (n, Me, 25–75%)

Группы	Здоровый миокард	Зона ишемии и повреждения	Зона некроза
1 (n = 6)	3,83 (3,35–4,88)	–	–
2 (n = 9)	5,372-4*** (3,02–6,36)	4,972-4* (3,25–8,5)	3,562-3* (3,02–3,73)
3 (n = 9)	6,141-3***3-4** (3,86–7,53)	5,263-4** (4,01–7,01)	4,142-3* (3,52–4,47)
4 (n = 9)	8,321-4*** (5,7–10,33)	8,022-4*3-4** (5,71–9,53)	нд
5 (n=9)	6,391-5**2-5*4-5** (4,87–7,88)	5,231-5**4-5 ** (4,5–6,39)	нд

Примечания:

статистически значимые различия между группами:

* – p < 0,05;

** – p < 0,01;

*** – p < 0,001;

нд – не делали.

показателя ТД (Me, 25–75%) неуклонно повышались от контрольной интактной группы до группы использования ГБО в «высоких» дозах.

За контрольную отметку брали показатель ТД измеряемый у крыс 1 группы (без ИМ). Me составила 3,83 ТД. В группе 2 (естественное течение ИМ) данный показатель в неповрежденной зоне миокарда составил 5,37 ТД, что на 40% выше исходного, однако не имеющий статистической достоверности ($p = 0,22$). Исследование данного показателя в группе 3 (режиме «малых» доз гипероксии) показало статистическое увеличение значения данного параметра до 6,14 ТД, что коррелировало с наибольшей выживаемостью экспериментальных особей ($p = 0,007$). В сравнении с группой 2 статистической достоверности различий уровня скорости ТД не найдено, что свидетельствует о незначительном увеличении активности АФК и, вероятно, препятствует дополнительному повреждению живой ткани ($p = 0,186$).

В группе с «высокими» дозами гипероксии (группа 4) отмечено выраженное увеличение скорости ТД, что, вероятно, следует рассматривать с позиции увеличения концентрации АФК и увеличения окислительного повреждения клетки. Это приводит к максимальному росту дыхательной активности клетки (8,32 ТД, $p = 0,0001$), которая не может характеризовать экономную и стабильную работу живой ткани в целом, а свидетельствует о повреждении «живой» ткани. При сравнении результатов, полученных у животных групп 2 и 4, также отмечен высокий уровень статистической значимости различий ($p = 0,001$), свидетельствующий о чрезмерном увеличении ТД, а при экстраполяции данных на миокард в целом определяет максимальную нагрузку на работающий миокард, что в конечном итоге приводит к срыву компенсации и, возможно, к гипероксическому повреждению миокарда. Не исключено, что именно поэтому большинство исследователей при использовании ГБО в режиме высоких доз (0,2–0,3 МПа) в течение 70–90 годов отмечали неэффективность использования такой величины давления кислорода у пациентов с ИМ, а, возможно, даже увеличение числа осложнений последнего [6].

Уровень ТД в здоровом миокарде при насыщении организма кислородом без избыточного барометрического давления (0 МПа) оказался достоверно выше, чем в обеих контрольных группах и ниже, чем в группе с «высокими» режимами гипероксии (6,39 ТД, $p > 0,05$). Этот факт может свидетельствовать о необходимости индивидуального подхода к назначению кислорода в реанимационных отделениях. Одновременно данный показатель находится в близком диапазоне значений с режимами «малых» доз гипероксии, эффективность последних усилена растворимостью кислорода в плазме крови и возможностью продвижения последнего в обход окклюзированных сосудов даже по мелким анастомозам. Это положение реализуется при сравнительном анализе уровня ТД в зоне повреждения и ишемии. При значении данного показателя, близкого к значению в группе «малых» доз гипероксии (5,23 и 5,26 ТД, соответственно), меньшая зона повреждения отмечалась у пациентов с проведением ГБО-терапии.

При оценке скорости эндогенного дыхания клетки в зоне повреждения и ишемии оценивались результаты, полученные у животных групп 2–5, у которых была выполнена модель ИМ. Так, тканевое дыхание у

животных групп 2 и 3 (контрольной и «малых» доз гипероксии) оказалось также сопоставимым (4,97 и 5,26 ТД), $p = 0,876$. Данный факт может свидетельствовать о лечебной (неповреждающей) составляющей гипероксии в режиме «малых» доз в тех ситуациях, когда реваскуляризация ИСА по каким-то причинам невозможна, неэффективна либо отсрочена. Более того, уровень ТД в зоне повреждения и ишемии в группе «лечебной» гипероксии сопоставим с таковым в здоровом миокарде (5,26 и 5,37 ТД соответственно). Это может свидетельствовать о некотором улучшении питания живой ткани в зоне ишемии и повреждения, определяя стабилизацию энергетического обмена в указанной зоне, сохранение хода процессов окислительного фосфорилирования и уменьшение зоны повреждения. В зоне некроза использование гипероксии в режиме «малых» доз позволило статистически значимо увеличить скорость ТД по сравнению с контрольной группой, что уменьшает зону предполагаемого некроза миокардиальной ткани (4,14 и 3,56 ТД, $p = 0,018$). Наши данные подтверждают результаты П.Ф. Литвицкого [9], который с использованием полярографического метода доказал, что даже в некротической зоне при экспериментальном ИМ напряжение кислорода не равно нулю.

Анализ скорости ТД при сопоставлении его у животных групп 2 и 4 ($p = 0,008$) и 3 и 4 ($p = 0,023$) в зоне повреждения и ишемии свидетельствует о значимом увеличении данного показателя в группе «высоких» доз гипероксии (8,02 против 4,97 и 5,26 ТД соответственно), что может свидетельствовать о дополнительном повреждающем эффекте на «нестабильную», испытывающую гипоксию миокардиальную ткань, при этом не уменьшая зону ишемии, повреждения и некроза, а вероятно, даже стимулируя ее увеличение.

■ ВЫВОДЫ

1. Наиболее выраженным стабилизирующим и экономизирующим тканевое дыхание является использование гипероксии в режиме «малых» доз.
2. ГБО в режиме «высоких» доз приводит к достоверному увеличению тканевого потребления кислорода и патологическому избытку образования АФК, что может обуславливать неблагоприятные эффекты гипероксии.
3. Использование нормобарического кислорода не имеет преимуществ перед режимами «малых» доз гипероксии и достоверно активизирует тканевое дыхание в здоровом миокарде, в то время как в зоне повреждения гипербарическая оксигенация более эффективна.

■ ЛИТЕРАТУРА

1. Гейровский, Я.К. Основы полярографии. – М.: Мир, 1965. – 559 с.
2. Гипербарическая медицина: практическое руководство / под ред. Д. Матье; пер. с англ. – М.: БИНОМ, 2009. – 720 с.: ил.
3. Гланц, С. Медико-биологическая статистика. – М.: Практика, 1999. – 460 с.

4. Грицук, А.Н., Матюхина, Т.Г., Коваль, А.Н., и др. Митохондриальное окисление и ультраструктура миокарда при инкорпорации радионуклидов цезия // *Авиакосмическая и экологическая медицина*. – 2002. – № 2. – С. 40–44.
5. Грицук, А.Н., Матюхина, Т.Г., Коваль, А.Н., и др. Характеристика митохондрий и ультраструктура миокарда крыс при продолжительной инкорпорации радионуклидов ^{137}Cs // *Авиакосмическая и экологическая медицина*. – 2002. – № 4. – С. 50–54.
6. Ефуни, С.Н. Руководство по гипербарической оксигенации. – М.: Медицина, 1986. – 267 с.
7. Западнюк, И.П., Западнюк, В.И., Захария, Е.А., Западнюк, Б.В. Лабораторные животные. Разведение, содержание, использование в эксперименте. – Київ: Вища школа, 1983. – 383 с.
8. Захарова, Н.А. Электрокардиографическое исследование сердца крыс после повреждения миокарда // *Бюллетень экспериментальной и биологической медицины*. – 1958. – Т. XLVI. – № 12. – С. 38–42.
9. Литвицкий, П.Ф. Динамика напряжения кислорода, перекисного окисления липидов в сердце и протективный эффект антиоксидантов при транзиторной ишемии миокарда // *Кровообращение*. – 1982. – Т. XV. – № 5. – С. 6–11.
10. Ольбинская, Л.И., Литвицкий, П.Ф. Коронарная и миокардиальная недостаточность. – М.: Медицина, 1986. – С. 272.
11. Писаренко, О.И., Серебрякова, Л.И., Цкитишвили, О.В. и др. Влияние ингибирования Na^+/H^+ -обмена на метаболизм зоны риска и размеры инфаркта миокарда у собак // *Кардиология*. – 2003. – Т. 43. – № 12. – С. 65–70.
12. Положение о порядке использования экспериментальных животных в научно-исследовательских работах и учебном процессе в Белорусском государственном медицинском университете. – Минск: Изд-во БГМУ, 2006. – 6 с.
13. Руководство по изучению биологического окисления полярографическим методом / под ред. Г.М. Франка, М.Н. Кондрашовой, Е.Н. Моховой и др. – М.: Наука, 1973. – 280 с.
14. Саливончик, Д.П. Возможности применения гипербарической оксигенации в практике терапии острого коронарного синдрома // *Болезни сердца и сосудов*. – 2008. – № 2. – С. 65–79.
15. Саливончик, Д.П., Лопатина, А.Л. Влияние гипербарической оксигенации в режиме «малых доз» на качество жизни у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями ишемического генеза // *Гипербарическая физиология и медицина*. – 2010. – № 2. – С. 43–52.
16. Ширяева, А.А., Байдюк, Е.В., Аркадьева, А.В. и др. Состояние дыхательной цепи митохондрий печени крыс с экспериментальным токсическим гепатитом // *Цитология*. – 2007. – Т. 49, № 2. – С. 125–132.
17. Ashrafian, H., Frenneaux, M.P., Opie, L.H. Metabolic Mechanisms in Heart Failure // *Circulation*. – 2007. – Vol. 116. – P. 434–448.
18. Brookes, P.S., Yoon, Y., Robotham, J.L. et al. Calcium, ATP, and ROS: a mitochondrial love-hate triangle // *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.* – 2004. – Vol. 287. – P. 817–833.
19. Csordas, G., Renken, Ch., Varnai, P. et al. Structural and functional features and significance of the physical linkage between ER and mitochondria // *J. Cell. Biol.* – 2006. – Vol. 174, № 7. – P. 915–921.
20. Drake, T.A., Ping, P. Thematic review series: Systems biology approaches to metabolic and cardiovascular disorders. Proteomics approaches to the systems biology of cardiovascular diseases // *J. Lipid Res.* – 2007. – Vol. 48, № 1. – P. 1–8.
21. Gemin, A., Sweet, S., Preston, T.J., Singh, G. Regulation of the cell cycle in response to inhibition of mitochondrial generated energy // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2005. – Vol. 332, № 4. – P. 1122–1132.
22. Gustafsson, A.B., Gottlieb, R.A. Heart mitochondria: gates of life and death // *Cardiovasc. Res.* – 2008. – Vol. 77. – P. 334–343.
23. Jian Ye, LuoJia, Yang Rajat, Sethi, John Copps, Bram Ramjiawan, Randy Summers, Roxanne Deslauriers A new technique of coronary artery ligation: experimental myocardial infarction in rats in vivo with reduced mortality // *Mol.Cell.Biochem.* – 1997. – Vol. 176. – P. 227–233.

24. Kim, C.-H., Choi, H., Chun, Y.-S., Kim, G.-T., Park, J.-W., Kim, M.-S. Hyperbaric oxygenation pretreatment induces catalase and reduces infarct size in ischemic rat myocardium // *Pflugers. Arch.-Eur. J. Physiol.* – 2001. – Vol. 442. – P. 519–525.
25. Kim, S., Yukishita, T., Lee, K., Yokota, S., Nakata, K., Suzuki, D., Kobayashi, H. The effect of mild-pressure hyperbaric therapy (Oasis O2) on fatigue and oxidative stress// *Health.* – 2011. – Vol. 3, № 7. – P. 432–436.
26. Kondrashova, M.N., Fedotcheva, N.I., Saakyan, I.R. et al. Preservation of native properties of mitochondria in rat liver homogenate // *Mitochondrion.* – 2001. – Vol. 1, № 3. – P. 249–267.
27. Korge, P., Weiss, J.N. Redox regulation on endogenous substrate oxidation by cardiac mitochondria // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2006. – Vol. 291. – P. H1436–H1445.
28. Nicholls, D.G., Ferguson, S.J. *Bioenergetics.* New York: Academic Press. – 2002. – Vol. 3. – P. 34–39.
29. Normann, S.J., Priest, R.E., Benditt, E.P. Electrocardiogram in the normal and its alteration with experimental coronary occlusion // *Circ.Res.* – 1961. – Vol. 9. – P. 282–287.
30. Saks, V., Dzeja, P., Schlattner, U. et al. Cardiac system bioenergetics: metabolic basis for Franc-Starling law // *J. Physiol.* – 2006. – Vol. 571. – P. 253–273.
31. Saks, V.A., Kuznetsov, A.V., Vendelin, M. et al. Functional coupling as a basic mechanism of feedback regulation of cardiac energy metabolism // *Mol. Cell. Biochem.* – 2004. – Vol. 256–257. – P. 185–199.
32. Scheffler, I. E. A century of mitochondrial research: achievements and perspectives // *Mitochondrion.* – 2001. – Vol. 1, № 1. – P. 3–31.
33. Sclichtig, R. O2 uptake, critical O2 delivery, and tissue wellness / *Pathophysiologic foundations of critical care/* ed. by M.R. Pinsky and J.F. Dhainaut. – 1993. – P. 119–139.
34. Stanley, W.C., Recchia, F.A., Lopaschuk, G.D. Myocardial substrate metabolism in the normal and failing heart // *Physiol. Rev.* – 2005. – Vol. 85. – P. 1093–1129.
35. Turrens, J.F. Mitochondrial formation of reactive oxygen species // *J. Physiol.* – 2003. – Vol. 552. – P. 335–344.
36. Weiss, J.N., Yang, L., Qu, Z. Network perspectives of cardiovascular metabolism // *J. Lipid Research.* – 2006. – Vol. 47. – P. 2355–2366.
37. Vafai, S.B., Mootha, V.K. Mitochondrial disorders as windows into an ancient organelle // *Nature.* – 2012. – Vol. 491. – P. 374–383.

Поступила 11.03.2013

Контакты

e-mail: ed_dots@mail.ru

Доценко Эдуард Анатольевич