

**І. М. Карвацький, Т. С. Лагодич, В. Г. Шевчук**

## **Вплив оксиду азоту на хроноіотропну залежність міокарда при експериментальній гіперфункції та гіпертрофії серця**

*На изолированных папиллярных мышцах контрольных и гипертрофированных сердец крыс исследовалось влияние оксида азота – NO на хроноіотропную зависимость миокарда. Выявлено, что при повышении частоты стимуляции (от 0,33 до 3 Гц) в контроле сила сокращений достоверно уменьшалась, в гипертрофированном миокарде – практически не изменялась. При однократном воздействии донатора NO – нитроглицерина хроноіотропная реакция гипертрофированного миокарда имела ту же тенденцию, что и у контрольных – понижалась. При многократном введении (8–10 сут) предшественника NO – L-аргинина крысам с гипертрофией миокарда хроноіотропная реакция приобретала дугообразный характер с максимальной силой сокращений при частоте стимуляции 1 Гц. Анализ полученных результатов показал, что парадоксальная реакция гипертрофированных сердец связана с нарушениями перераспределения ионов Ca между внеклеточной средой и внутриклеточными депо в систолу и диастолу.*

### **Вступ**

Залежність сили скорочення серця від частоти його діяльності є фундаментальною властивістю міокарда. Серце людини та більшості тварин у відповідь на підвищення ритму реагує збільшенням сили скорочень і, навпаки, зі зменшенням ритму сила скорочень падає. Винятком є щури, які на підвищення ритму реагують не збільшенням, а, навпаки, зниженням скоротливої функції міокарда [2]. Механізм цього феномена до кінця не вияснений, імовірно, що це пов'язано зі зміною концентрації іонів Ca у кардіоміоцитах. Нині залишається відкритим питання, як змінюється хроноіотропна залежність при гіперфункції й гіпертрофії міокарда щурів [13] і чи можливо керувати цим феноменом.

Мета роботи полягала у дослідженні впливу оксиду азоту на хроноіотропну залежність гіпертрофованого й гіперфункціонуючого міокарда.

### **Методика**

У дослідженнях використовували дорослих (6–8 міс) щурів лінії Вістар масою 150–230 г. Тварин утримували у віварії на звичайному харчовому режимі. Гіпертрофію серця отримували коарктацією аорти за методом Везпак у модифікації Когана [3] через накладання на піддіафрагмальну ділянку черевної аорти металеві пружинки, яка забезпечувала звуження діаметра аорти. Відповідно до діаметра судини підбирали пружинки, які звужували аорту на 50%. Діаметр аорти вимірювали штангенциркулем. Рану пошириво ушивали. Через 14–15 днів після проведення коарктації тварин декапітували

і вирізали серце. Відразу готували ізольовані препарати папілярних м'язів для дослідження їх скоротливої активності. Для цього міокард поміщали в препарувальну ванночку, заповнену охолодженим розчином Тіроде і під біокулярним мікроскопом МБС-9 вирізали смужку папілярного м'яза довжиною 2–3 мм та товщиною 0,5–0,7 мм. Смужку міокарда поміщали в експериментальну камеру місткістю 0,3 мл і перфузували розчином Тіроде (ммоль/л): Na – 140,3; K – 5,4; Mg – 1,1; Ca – 2,5; Cl – 149,1; тріс – 10,0; глюкози – 11,5; рН 7,4.

Температуру перфузуючого розчину підтримували на рівні 33°C, оскільки при більш високій температурі зменшується кількість розчинених у перфузаті газів (в тому числі й O<sub>2</sub>). Контролювали температуру за допомогою термістора МТ-54 безпосередньо біля входу в камеру. Для активації скорочень смужки папілярного м'яза міокарда використовували надпорогову стимуляцію імпульсами прямокутної форми від генератора Г5-60. При такій методиці весь препарат рівномірно подразнювався за допомогою розташованих у камері електродів, які виготовлені з хлорованого срібла і при цьому не торкалися препарату. Тривалість подразнюючих імпульсів становила 2,5 мс, амплітуда – 10,9 V. Реєстрацію ізометричної сили скорочення м'язової смужки здійснювали за допомогою механотрону 6МХ-1С. Для зменшення впливу зовнішніх вібрацій на роботу механотрону, установку розташували на робочому столі позиціонера-маніпулятора ПМ-1М, встановленого через антивібраційні прокладки на несучі, які були закріплені в капітальній стіні. Досліджувані показники вимірювали з діаграмної стрічки самописця Н-3031. Для зв'язку біологічної та вимірювальної систем використовували скляний гачок, з'єднаний із штоком механотрону, котрий підводили під тест-ділянку смужки міокарда. Механотрон був закріплений у трикоординатному маніпуляторі ПМ-1М. За вертикальним переміщенням механотрону задавали початкове розтягнення м'язової смужки. До початку реєстрації скорочень м'яз адаптувався протягом 40–60 хв. Базова частота стимуляції при впрацьовуванні становила 1 Гц. L-аргінін вводили впродовж 8–10 діб перорально в дозі 100 мг/кг, нітрогліцерин вводили в перфузуючий розчин у концентрації 10<sup>-4</sup> моль/л, кофеїн – 10 ммоль/л.

Результати експериментів обробляли методом варіаційної статистики з використанням критерію *t* Стьюдента. Статистично достовірними вважали значення *P* < 0,05.

### **Результати та їх обговорення**

У першій серії дослідів вивчали залежність сили скорочення ізольованих смужок папілярних м'язів щурів при стимуляції їх різною частотою (від 0,33 до 3 Гц). У інтактних тварин з підвищенням частоти стимуляції сила скорочень міокарда істотно знижується. У разі мінімальної частоти (0,33 Гц) сила скорочень була найбільшою (295 мг ± 42 мг) (таблиця).

Існує думка, що розвиток негативної хроноінотропії залежить від перерозподілу іонів у різних структурах міокардіальної клітини, та біля поверхні її мембрани [2]. Не викликає сумнівів, що в основі хроноінотропних взаємовідносин лежить зміна вмісту іонів Ca, котрі надходять до міофібрил, оскільки ні K<sup>+</sup>, ні Na<sup>+</sup>, ні інші іони (крім Ca<sup>2+</sup>), які

**Сила скорочень (мг) ізольованого папілярного м'яза міокарда  
щурів при різних частотах електричної стимуляції**

Умова досліджу	Частота стимуляції				
	0,33 Гц	0,5 Гц	1 Гц	2 Гц	3 Гц
Контроль	295±42	255±28	203±21	166±14	140±11
Контроль та кофеїн	86±12	91±13	107±9	89±8	67±10
Гіпертрофія	504±69	492±64	459±74	435±50	423±62
Гіпертрофія та нітроглицерин	458±42	412±40	363±35	309±27	270±22
Гіпертрофія та L-аргінін	562±51	579±37	687±44	589±34	512±22
Гіпертрофія та L-аргінін і кофеїн	244±25	294±26	331±26	297±25	275±26

є в навколклітинному середовищі, за нормальних умов не в змозі безпосередньо активувати міофібрили [13]. Як свідчать дані літератури [15], у серці щура надходження в кардіоміоцити та виділення із них іонів Са в систолу і діастолу відбувається дещо інакше, ніж у інших тварин. У щура надходження  $\text{Ca}^{2+}$  в міоплазму відбувається не тільки у фазі плато ПД (систолу), але і в діастолу. Останнє добре пояснюється особливостями конфігурації ПД клітин робочого міокарда щлуночків щура (досить коротке і низькоамплітудне плато ПД) [12]. Найбільш реальним механізмом, спроможним поповнювати запаси  $\text{Ca}^{2+}$  в саркоплазматичному ретикулумі (СПР) в діастолу, є натрій-кальцієвий іонообмінний механізм сарколеми кардіоміоцитів [2, 8, 10]. Далі іони Са закачуються в СПР. Отже, перерозподіл цитоплазматичного кальцію в діастолу значною мірою визначає скоротливий статус міокарда і характер хроноінотропних реакцій.

Для визначення ролі СПР у поповненні цитоплазматичного  $\text{Ca}^{2+}$  ми провели досліді з кофеїном. Як відомо, кофеїн не лише вивільнює кальцій з СПР [1, 10, 11, 14], але й впливає на процес активного транспорту  $\text{Ca}^{2+}$  пухирцями ретикулума (кофеїн інгібує поглинання іонів кальцію, не пригнічуючи при цьому активність  $\text{Ca}^{2+}$ -залежної АТФази СПР). Цей ефект кофеїну може бути пов'язаний з енергетичним роз'єднанням транспортного та гідролітичного процесів і зумовлений безпосереднім зв'язуванням кофеїну із  $\text{Ca}^{2+}$ -залежною АТФазою СПР [11]. Інше місце дії кофеїну - це саркоплазма, в якій він інгібує фосфодіестеразу, яка руйнує цАМФ [11], що призводить до зменшення числа фосфорильованих кальцієвих каналів сарколеми. Наші результати з використанням кофеїну (10 ммоль/л) свідчать, що останній пригнічує скорочення міокарда (див. таблицю). Крім зниження амплітуди скорочень кофеїн змінює характер негативної хроноінотропної залежності папілярного м'яза - вона не розвивається (рис. 1). Це дозволяє зробити висновок, що кофеїнчутливі кальцієві депо відіграють провідну роль у реалізації механізмів негативної хроноінотропії міокарда дорослих щурів, і їх блокада змінює хроноінотропну залежність на позитивну при частотах стимуляції до 1 Гц.

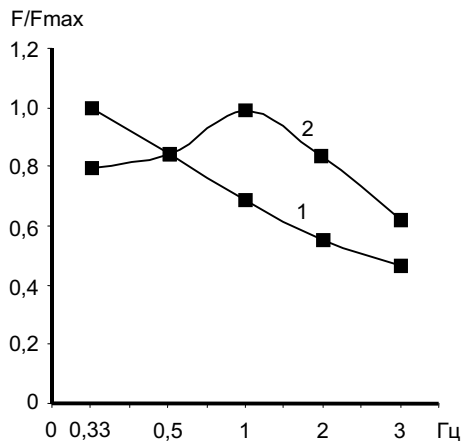


Рис. 1. Вплив кофеїну (10 ммоль/л) на хроноіотропні взаємовідношення в папілярних м'язах серця щура. Залежність сили скорочення папілярного м'яза щура від частоти стимуляції у контролі (1) та після додавання 10 ммоль/л кофеїну в позаклітинний розчин (2).

Певний інтерес представляє перше після паузи скорочення папілярного м'яза щура. Негативний іотропний вплив включення стимуляції (перше скорочення – найбільше, наступні зменшуються до встановлення стабільного рівня) (рис. 2) по-

єднується з відсутністю змін внутрішньоклітинної концентрації іонів кальцію в період діастолі і паралельним збільшенням її на висоті систолі [12, 13]. Більше того, що триваліша діастола, то більша амплітуда першого скорочення. Згідно з даними літератури [2, 8] перший стимул зумовлює максимальний викид іонів кальцію із СПР, з наступним його зменшенням внаслідок виснаження і недостатньої реаккумуляції у міжстимуляторний період до встановлення рівноваги: кількість викинутого  $\text{Ca}^{2+}$  дорівнює поглинутому. Залишки кальцію виводяться назовні клітини за допомогою активації кальцієвого насоса мембрани і натрій-кальцієвого обмінного механізму. Комбінація декількох процесів: поглинання іонів  $\text{Ca}$  СПР, виведення цих іонів за механізмом  $\text{Na}^+$ - $\text{Ca}^{2+}$ -обміну й виведення іонів  $\text{Ca}$  за допомогою активного сарколемального кальцієвого насоса, здатна відновити внутрішньоклітинну концентрацію іонів  $\text{Ca}$  до рівня спокою протягом діастолі [10, 12]. Оскільки досить низька діастолічна концентрація іонів  $\text{Ca}$  у міоплазмі підтримується роботою як мінімум двох систем – кальцієвої помпи сарколеми і аналогічний механізм мембрани СПР, слід припустити, що знизивши спроможність СПР накопичувати іони  $\text{Ca}$  можна, тим самим, ліквідувати негативний іотропний вплив включення стимуляції у кардіоміоцитах щурів [8]. Як зазначалося раніше, кофеїн спроможний змінювати доступність кальцієвого каналу мембрани ретикулума до активації (знижує поріг активації). Останнє призводить до збільшення виходу  $\text{Ca}^{2+}$  із СПР за механізмом CICR ("calcium-induced calcium release") навіть при дуже низьких діастолічних рівнях  $[\text{Ca}^{2+}]_{\text{in}}$  [10]. Зважаючи на те, що саме в СПР відбувається накопичення додаткової кількості іонів  $\text{Ca}$  у діастолу, яке забезпечує збільшення сили наступного скорочення, слід очікувати, що застосування кофеїну повинно змінити характер перехідних процесів після періоду спокою в кардіоміоцитах щура. Наші дослідження з використанням кофеїну дозволяють зробити висновок, що провідну роль у накопиченні іонів  $\text{Ca}$  ретикулумом у діастолу відіграють кофеїнчутливі депо кальцію. Так, на тлі 10 ммоль/л кофеїну перше після паузи скорочення мінімальне з поступовим підвищенням до стаціонарного значення (рис. 2). Останнє гармонійно доповнює попередні результати хроноіотропної залежності. І дійсно, якщо в міокарді щурів основне поповнення запасів кальцію в ретикулумі відбувається не в

систолу, а в діастолу, то що довша діастола (менша частота стимуляції), то більше кальцію потрапить до СПР за механізмом  $\text{Na}^+$ - $\text{Ca}^{2+}$ -обміну і більше надходження цих іонів до міофібрил відбудеться в наступну систолу. І навпаки, при більшій частоті подразнень зменшується міжстимуляторний період (діастола) і менше  $\text{Ca}^{2+}$  надходить до кофеїнчутливих депо.

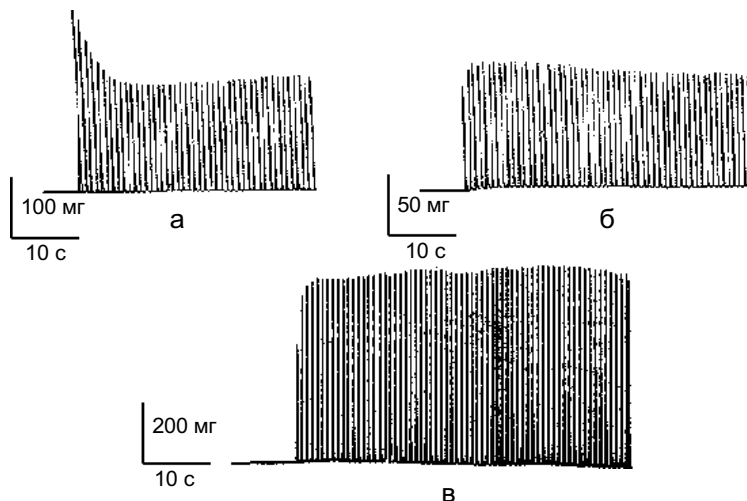
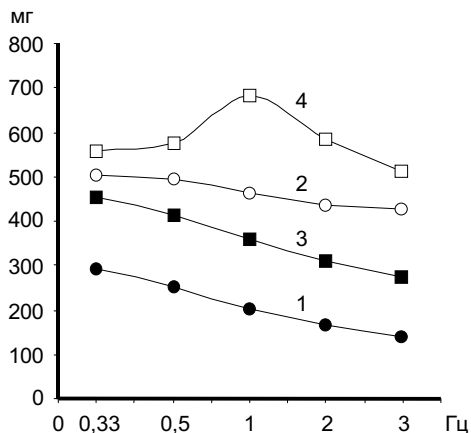


Рис. 2. Вплив кофеїну та L-аргініну на характер перехідних процесів після періоду спокою в папілярних м'язах серця щура. Порівняння перехідних процесів після паузи (30 с) у папілярному м'язі щура в контролі (а), на фоні перфузії кофеїнвмісним (10 ммоль/л) розчином (б) та за умов гіперфункції і гіпертрофії на тлі тривалого введення L-аргініну (в). Частота стимуляції 1 Гц.

У другій серії досліджень вивчали хроноінотропну залежність смужок папілярних м'язів у щурів з експериментальною гіперфункцією й гіпертрофією серця. Результати дослідів свідчать, що сила скорочень міокарда при висхідній частоті стимуляції 0,33 Гц у стадії стійкої гіперфункції й гіпертрофії істотно збільшується. При подальшому збільшенні частоти стимуляції (від 0,33 до 3 Гц) негативна хроноінотропна залежність смужок папілярних



м'язів гіпертрофованих сердець, порівняно з контролем, практично не розвивалася (рис. 3). Так, при стимуляції 0,5 Гц у контрольних тварин

Рис. 3. Вплив оксиду азоту (NO) на хроноінотропні взаємовідношення в папілярних м'язах серця щура. Залежність сили скорочення папілярного м'язу щура від частоти стимуляції в контролі (1) та в умовах гіперфункції й гіпертрофії: в контрольному розчині (2), після додавання  $10^{-4}$  моль/л нітрогліцерину в позаклітинний розчин (3) та на тлі тривалого введення L-аргініну (4).

вона зменшувалася на 40 мг ( $P < 0,05$ ), у гіпертрофованих – на 12 мг ( $P > 0,05$ ); при 1 Гц – на 92 мг ( $P < 0,05$ ) і на 45 мг ( $P > 0,05$ ); при 2 Гц – на 129 мг ( $P < 0,05$ ) і на 69 мг ( $P > 0,05$ ); при 3 Гц – на 155 мг ( $P < 0,05$ ) і на 81 мг ( $P < 0,05$ ) відповідно (таблиця).

Таким чином, можна припустити, що відсутність хроноінотропної залежності гіпертрофованих сердець пов'язана з порушенням перерозподілу іонів Са (особливо в діастолу) між позаклітинним середовищем та внутрішньоклітинними депо (у першу чергу СПР). Для перевірки цього припущення проведено серію дослідів із використанням того ж кофеїну, який є активатором вивільнення іонів кальцію з СПР м'язових клітин і інгібує фосфодіестеразу. Отримані результати показали, що при внесенні в перфузат кофеїну (10 ммоль/л) сила скорочень зменшувалася. Наприклад, при частоті стимуляції 0,33 Гц на 55%. Як і в контролі, крім зниження амплітуди скорочень кофеїн змінює характер хроноінотропної залежності, про що свідчить підвищення сили скорочень міокарда з 275 мг при частоті стимуляції 0,33 Гц до 375 мг при частоті 3 Гц (рис. 4). Тобто, кофеїн перетворює хроноінотропну залежність гіпертрофованого серця на позитивну.

У наступній серії дослідів вивчали вплив оксиду азоту, як багатовекторного регулятора кальцієвого обміну [4, 5, 6, 9], на розвиток хроноінотропного ефекту гіпертрофованих сердець. Одноразове внесення в перфузат донатора NO – нітрогліцерину ( $10^{-4}$  моль/л) відновлювало негативну хроноінотропію гіпертрофованого міокарда (див. рис. 3). Так, якщо сила скорочень при стимуляції 0,33 Гц становила  $458 \text{ мг} \pm 42 \text{ мг}$ , то при стимуляції 0,5 Гц – падала до  $412 \text{ мг} \pm 40 \text{ мг}$ ; при 1 Гц –  $363 \text{ мг} \pm 35 \text{ мг}$ ; при 2 Гц –  $309 \text{ мг} \pm 27 \text{ мг}$ ; при 3 Гц –  $270 \text{ мг} \pm 22 \text{ мг}$  (див. таблицю).

При тривалому введенні (8–10 діб) щурам з коарктацією аорти попередника NO – L-аргініну, хроноінотропна залежність гіпертрофованих сердець набувала дугоподібного характеру з максимальною силою скорочення папілярного м'яза при частоті стимуляції 1 Гц. При подальшому збільшенні частоти подразнень сила скорочень падала (див. рис. 3). Застосування L-аргініну також змінювало характер перехідного процесу при включенні стимуляції на протилежний (перше скорочення – найменше, наступні збільшуються до встановлення стабільного рівня) (див. рис. 2).

Можна висловити думку, що позитивний хроноінотропний ефект та зміни перехідних процесів пов'язані з покращенням кальційакumuлюючої функції СПР гіпертрофованого міокарда, інтенсивнішим надходженням кальцію до клітини через сарколему в систолу. Застосування розчину з кофеїном для перфузії папілярного м'яза щурів, що після коарктації аорти отримували L-аргінін (100 мг/кг), суттєво не вплинуло на характер хроноінотропії: як на тлі кофеїну, так і без нього хроноінотропна залежність була дугоподібною (див. рис. 4). В цих умовах кофеїн зменшував лише силу скорочень гіпертрофованого міокарду при всіх частотах стимуляції у середньому на 50% (див. таблицю).

Аналізуючи отримані результати, приходимо до висновку, що при гіпертрофії міокарда змінюється характер кальцієвого гомеостазу в систолу та діастолу порівняно з контролем. Підтвердженням цього є майже повне зникнення хроноінотропної залежності в гіпертрофованому серці. Застосування

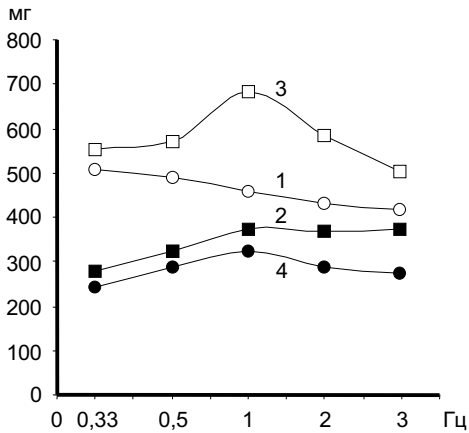


Рис. 4. Вплив кофеїну та L-аргініну на хроноіотропні взаємовідношення в папілярних м'язах серця щура. Залежність сили скорочення папілярного м'язу щура від частоти стимуляції в умовах гіперфункції і гіпертрофії в контрольному розчині (1), на фоні перфузії кофеїнвмісним (10 ммоль/л) розчином (2), на тлі тривалого введення L-аргініну (3) та на тлі тривалого введення L-аргініну і перфузії кофеїнвміщуючим (10 ммоль/л) розчином (4).

донатора NO – нітрогліцерину нормалізує хроноіотропні відношення в гіпертрофованому міокарді. Дуже

цікавим підтвердженням саме переважно систолічного надходження іонів кальцію до СПР гіпертрофованих кардіоміоцитів на тлі L-аргініну були поява позитивного іотропного впливу включення стимуляції та позитивна хроноіотропія. Такі ефекти L-аргініну в папілярних м'язах щурів з коарктацією аорти можуть бути пов'язані із входженням амінокислоти в процес біосинтезу білка de novo, в тому числі Ca<sup>2+</sup>-каналів, Ca<sup>2+</sup>-помп сарколеми та СПР [7], що призводить до росту маси та скоротливої активності серця. Окрім того, L-аргінін, як попередник оксиду азоту, викликає розширення коронарних судин, покращення кровопостачання міокарда, його функції [4, 6], і, нарешті, оксид азоту попереджає зміни структури та функції мітохондрій, апарату Гольджі, хроматину, СПР та інших клітинних компонентів кардіоміоцитів напружено працюючого органа [7].

Таким чином, отримані результати свідчать про те, що кофеїнчутливі кальцієві депо відіграють провідну роль в реалізації механізмів хроноіотропії та перехідних процесів в міокарді як у нормі, так і в умовах гіперфункції та гіпертрофії. Застосування оксиду азоту дозволяє цілеспрямовано керувати роботою серця в різних функціональних станах.

**I.M. Karvatsky, T.S. Lagodych, V.G. Shevchuk**

### **INFLUENCE OF NITRIC OXIDE ON FORCE-FREQUENCY RELATIONS IN HYPERFUNCTION AND HYPERTROPHY HEART MUSCLE**

The influence of nitric oxide – NO on force-frequency relations in normal and hypertrophy rats isolated papillary muscles were compared using isometric force measurement. Stimulation frequency varied between 0,33 and 3 Hz. In normal conditions rat papillary muscle exhibit a negative force-frequency staircase, which is different from hypertrophy ventricular preparations (force-frequency relations practically be absent). During the incubation of hypertrophy ventricular preparations in nitro-glycerinem-containing solution (NO donator) the force-frequency relations measured on these muscles display the sama behaviour as in normal conditions. The application of a caffeine into the bath solution abolishes a negative force-frequency staircase in all bunches of experiments. Under durable infusion of NO-predecessor – L-arginine

to the rats (100 mg/kg) with hypertrophy of heart, the papillary muscle exhibits a positive force-frequency staircase. Caffeine did not caused any changes in force-frequency relations on rats ventricular preparations in there conditions. We conclude that the paradoxical response of hypertrophy of hearts is connected to infringements of redistribution of ions Ca between extracellular medium and intracellular stores in a systole and diastole.

*National Medical University, Kiev*

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. *Белан П.В.* Механизмы внутриклеточной мобилизации ионов кальция в нейронах моллюсков. Автореф. дис...канд. биол. наук.- К., 1991. -24 с.
2. *Карвацький І.М.* Механізми перехідних процесів в міокарді ссавців: Автореф. дис...канд. мед. наук.- К., 1994. -22 с.
3. *Козан А.Х.* Новая простая методика дозированного сужения почечных и других артерий у мелких лабораторных животных в хроническом эксперименте // Бюл. экспе-рим. биологии и медицины. 1961. -№1 -С. 112-115.
4. *Мойбенко О.О, Сагач В.Ф., Шаповал Л.М.* та ін. Роль ендотелію та біологічно активних речовин ендотеліального походження в регуляції кровообігу і діяльності серця // Фізіол. журн.- 1997. -43, №1-2. -С. 3-18.
5. *Реутов В.П.* Циклические превращения оксида азота в организме млекопитающих. - М.: Наука, 1997. -139 с.
6. *Сагач В.Ф.* Ендотелій і серцево-судинна система // Фізіол. журн.- 1998. -44, №1-2. - С. 103-111.
7. *Стеченко Л.О., Сагач В.Ф., Ткаченко М.М.* та ін. Вплив L – аргініну на ультра-структуру кардіоміоцитів передсердя за умов експериментальної гіперхолістеринемії // Там же.- 1999. -45, №1-2. -С. 72-79.
8. *Шевчук В.Г., Карвацький І.Н.* Механизмы переходных процессов после периода покоя в миокарде теплокровных. - В кн.: Экспериментальная и прикладная физиология. Физиология висцеральных систем. / Под ред. Б.И. Ткаченко. С-П., 1992. – III. -С. 42-46.
9. *Anggard E.* Nitric oxide: mediator, murderer and medicine // Lancet. 1994. -343, №8907. -P. 1199-1206.
10. *Callewaert G., Cleemann L., Morad M.* Caffeine-induced  $Ca^{2+}$  release activates  $Ca^{2+}$  extrusion via  $Na^{+}/Ca^{2+}$  exchanger in cardiac myocytes // Amer. J. Physiol.- 1989. -257, № 1. -P. 147-152.
11. *Donoso P., Eisner D.A., O'Neill S.C.* Biphasic development of the caffeine contracture in isolated rat myocytes // J. Physiol. 1990. -420. -P. 136.
12. *Li Qian, Guan Zhen, Biagi Bruse A.* et al. Hyperthyroid adult rat cardiomyocytes. Single cell electrophysiology and free calcium transients // Amer. J. Physiol.- 1989. -257, №5. -P. 957-963.
13. *Mukutov M.R., Isaeva S.A., Belaya M.L., Pratushevich V.R.* Force-frequency relations in hypertrophic heart muscle: A mathematical model for excitation-contraction coupling // Gen. Physiol. and Biophys.- 1992. -11, №6. -P. 523-534.
14. *Poledna J., Simurdova A.* Local oscillations of frog skeletal muscle sarcomeres induced by subthreshold concentration of caffeine // Gen. Physiol. and Biophys.- 1992. -11, №6. -P. 513-522.
15. *Shattock M.J., Bers D.M.* Rat vs. rabbit ventricle: Ca flux and intracellular Na assessed by ion-selective microelectrodes // Amer. J. Physiol. 1989. -257, №3. -P. C813-C822.

*Нац. мед. ун-т  
ім. О.О. Богомольця, Київ*

*Матеріал надійшов  
до редакції 18.02.2000*