

Є.Е. Колеснікова, В.І. Носар, Л.В. Братусь

Корекція експериментальної мітохондріальної дисфункції нейронів стовбура мозку фармакологічними препаратами ритмокор і мілдронат

Представлені результати фармакологічної корекції препаратами мілдронат і ритмокор експериментальної мітохондріальної дисфункції нейронів стовбура мозку, викликаній однократним введенням специфічного блокатора комплексу I дихального ланцюга мітохондрій ротенону щуром лінії Вістар. Показано, що 14-добове курсове введення ритмокору сприяло підвищенню резервної потужності мітохондрій нейронів стовбура мозку при окисненні комплексу глутамату та малату і при використанні як субстрату окиснення сукцинату. Аналогічне введення мілдронату достовірно підвищувало швидкість дихання за наявності АДФ і без нього при використанні обох субстратів окиснення. При корекції експериментальної мітохондріальної дисфункції нейронів стовбура мозку мілдронат сприяв підвищенню швидкості дихання за наявності АДФ, а також дихального контролю більшою мірою при використанні глутамату та малату, що наближало згадані показники до контрольних значень здорових тварин. Одночасне підвищення ступеня спряження фосфорилування й окиснення та його ефективності при корекції мітохондріальної дисфункції ритмокором могло свідчити про суттєву економізацію роботи дихального ланцюга мітохондрій. Встановлено, що основний механізм дії обох препаратів пов'язаний з переважним посиленням НАД-залежного окиснення, яке дає змогу підвищити резистентність дихального ланцюга мітохондрій, а також економізувати «роботу» мітохондрій.

Ключові слова: стовбур мозку, мітохондрії, мітохондріальна дисфункція, біоенергетична гіпоксія, ротенон, комплекс I дихального ланцюга мітохондрій, полярографія, мілдронат, ритмокор.

ВСТУП

Стовбур мозку вважається структурою відносно стійкою до будь-яких фізіологічних змін. Очевидно, така його стабільність має особливе значення для підтримання кардіореспіраторної функції, яка визначає життєздатність і виживання організму як одного цілого. Разом з тим встановлено, що, зокрема, фізіологічне старіння організму супроводжується підвищеним вмістом продукції вільних радикалів, які пошкоджують ДНК і функціонування мітохондрій (MX) [14, 21]. Одночасно ситуації гіпоксія/ішемія (як результат порушення функцій системи дихання, серцево-судинної системи, кисневотранспортної функції тощо), які розглядаються як фазний

процес, залежать від тяжкості чи тривалості гіпоксичної дії та призводять до різних відхилень енергосинтезувальної функції дихального ланцюга MX [4]. Крім того, процес реперфузії після ішемії тканин, який спряжений з окисним стресом, супроводжується вторинним зменшенням енергопродукції [16]. Виділяють цілу низку захворювань, за яких можуть виникати виразні MX-дисфункції (переважно комплексу I дихального ланцюга MX) як неспецифічної реакції організму на початкових стадіях будь-якої патології, чи як результат дефіциту CoQ10 при специфічних генетичних аномаліях (кардіоміопатія, міотонічна дистрофія, β -таласемія, спадкова атаксія Фридрейха тощо), результатом яких також слід вважати порушення енергосинте-

зувальної функції мітохондріального апарату [5].

Ротенон досить широко застосовується як блокатор мітохондріального комплексу I (НАДН-СoQ-оксиредуктаза) дихального ланцюга МХ, який викликає зміни транспорту електронів на ділянці НАД-СoQ, проте не перешкоджає окисненню сукцинату – субстрату комплексу II. Зміни, які викликає ротенон у межах дихального ланцюга МХ, аналогічні зсувам, які виникають на початковій стадії так званої „біоенергетичної гіпоксії” [4]. Застосування ротенону в модельних дослідах дає змогу вивчити „поведінку” енергетичного обміну нейронів стовбура мозку за умов експериментальної мітохондріальної дисфункції, а також відслідкувати інтенсивність енергопродукції в МХ та ефективність використання кисню.

У клінічній практиці важливо визначити біохімічні реакції, які відбуваються в дихальному ланцюзі при застосуванні препаратів метаболічної дії. Зокрема, до таких препаратів належать мілдронат та ритмокор. Причому слід зазначити, що оскільки мілдронат (3 - (2, -2, -2 - триметилгідразиній) за хімічною будовою структурно подібний γ -бутиробетайну, він гальмує синтез карнітину з нього, наслідком чого вважається пригнічення карнітин-залежного окиснення жирних кислот в МХ, що запобігає пошкодженню їхніх мембран [13]. Мілдронат вважають цитопротектором другого покоління, механізм протекції якого заснований на оптимізації утилізації O_2 , відновлення внутрішньоклітинного транспорту АТФ, нормалізації функції насосів, індукції синтезу та накопичення білків, відповідальних за альтернативні процеси енергозабезпечення ішемізованої тканини [13]. Унікальність мілдронату пов'язана з оптимізацією процесів, що визначають виживання клітин, в умовах дефіциту O_2 незалежно від причин його виникнення. Оригінальний комбінований препарат ритмокор (діюча речовина – пентагідросикапронова (глюконова) кислота у вигляді магнієвої та калієвої солей) також

є метаболічним регулятором біохімічних процесів при зниженні напруження кисню, зокрема, в міокарді. Ритмокор покращує клітинний метаболізм, надає мембраностабілізуювальну, антиоксидантну дію [2]. Сприятливий вплив ритмокору на метаболізм зумовлений підвищенням активності окисно-відновних ферментів (зокрема, Na^+ , K^+ -АТФази) [3]. Досвід клінічного застосування ритмокору до останнього часу обмежувався виключно дослідженням його антиаритмічної ефективності.

Метою нашого дослідження було вивчення енергетичного метаболізму нейронів стовбура мозку за умов фармакологічної корекції експериментальної мітохондріальної дисфункції препаратами мілдронат і ритмокор.

МЕТОДИКА

Досліди проведені на щурах-самцях лінії Вістар масою 280–320 г, які знаходилися на стандартному раціоні віварію Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця за стандартним світловим режимом (12 год – день, 12 год – ніч). Дослідження проводили згідно з положенням Міжнародної конвенції з захисту тварин, які використовуються в експериментальних та інших наукових цілях (Страсбург, 1989) та також відповідно до положення Комітету з біоетики Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України.

Для часткової блокади дихального ланцюга МХ нейронів стовбура мозку були застосовані одноразові підшкірні введення малих доз ротенону (3 мг/кг у ділянку між лопатками), селективного блокатора комплексу I дихального ланцюга МХ [17]. Ротенон («Sigma», США) розчиняли в мінімальній кількості суміші двох розчинників (ди-метилсульфоксид (DMSO) і поліетиленгліколь (PEG), 1:1 («Sigma», США) [17]. Через 24 год після введення ротенону починали експеримент.

Тварин поділили на 7 груп. До 1-ї групи входили контрольні тварини; 2-га – щури,

яким одноразово підшкірно вводили ротенон; 3-тя група – одноразове підшкірне введення комплексного розчинника ротенону (DMSO і PEG); 4-та та 5-та групи – внутрішньоочеревинне введення ритмотору протягом 14 діб (0,1 мл 10%-го розчину препарату на добу; АОЗТ „ФарКоС”, Україна) та мілдронат (100 мг/кг на добу, АТ «Гриндекс», Латвія) [18–20]; 6-та група – фармакологічна корекція ритмотором та 7-ма – мілдронатом (у вище зазначених дозуваннях) протягом 14 діб після введення ротенону.

Після декапітування тварин усіх груп (під легким ефірним наркозом), препарування нижньої частини стовбура мозку проводили на межі мосту. МХ нервових клітин стовбура мозку виділяли в середовищі, яке містило (ммоль/л): манітолу – 210, сахарози – 70, НЕРЕС – 10. ЕДТА – 1, БСА – 0,1 % (рН 7,4) [5]. Середовище інкубації містило (ммоль/л): КСІ – 120, НЕРЕС – 10, ЕДТА – 0,2, K_2HPO_4 – 2 (рН 7,4). Як субстрати окиснення використовували (ммоль/л): сукцинат натрію – 10, глутамат натрію – 5, малат – 5, ротенон – 1 мкмоль/л. Дихання МХ стимулювали 200 мкмоль/л АДФ. Використовуючи одержані полярограми, обчислювали показники дихання МХ (за Чансом) [8]: швидкість дихання при відсутності АДФ (стан спокою V_4^s , швидкість фосфорильовального (метаболічний стан 3, V_3) та контрольованого (метаболічний стан 4, $V_4^{АТФ}$) дихання, дихальний контроль ($V_3/V_4^{АТФ}$), коефіцієнт ефективності фосфорильовання (АДФ/О) [11]. Концентрацію білка визначали методом Лоурі.

Результати обробляли статистично, використовуючи критерій t Стюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Розвиток мітохондральної дисфункції нейронів стовбура мозку в відповідь на одноразове введення ротенону. Як уже згадувалося вище, нами був застосований ротенон, що дало можливість оцінити рівень енергетичного метаболізму МХ нейронів стовбура мозку

за умов інгібування комплексу I дихального ланцюга МХ. Доведено значення саме першої ланки дихального ланцюга МХ в захисті органів на початковій стадії ішемії [4]. Ротенон відомий як токсичний агент, який при експериментальному „відтворенні” синдрому Паркінсона у тварин викликає селективну загибель дофамінергічних нейронів чорної субстанції в результаті їх пошкодження при блокаді комплексу I та розвитку оксидативного стресу. Разом з тим показано [9], що ротенон при системному, чи навіть одноразовому, введенні інгібує комплекс I дихального ланцюга МХ нейронів усього мозку, а не тільки в substantia nigra. Крім того, деякі автори [7, 8] вважають, що саме комплекс I найбільш чутливий до ішемічного інгібування ділянки дихального ланцюга МХ мозку. Таким чином, ми застосовували ротенон для експериментальної моделі, яка передбачала стійке інгібування комплексу I в МХ нейронів стовбура мозку щурів.

Було показано відсутність будь-яких змін мітохондріальної функції нейронів стовбура мозку на окремо введеній суміші DMSO і PEG.

За умов дії ротенону при окисненні глутамату та малату відмічалось зниження таких показників: V_4^s (на 53 %), V_3 (на 59 %), $V_4^{АТФ}$ (на 32 %), а також дихального контролю $V_3/V_4^{АТФ}$ (на 39 %) та ефективності окиснювального фосфорильовання – АДФ/О (на 21 %; табл. 1). Отримані результати свідчать про інгібувальний ефект ротенону, який пов'язаний з активністю комплексу I дихального ланцюга МХ та проявляється в пригніченні потоку відновлених еквівалентів, які забезпечують ресинтез АТФ.

При введенні ротенону щурам за умов окиснення сукцинату (табл. 2) спостерігалось зниження V_4^s (на 17 %), V_3 (на 35 %), дихального контролю (на 31 %) та АДФ/О (на 10 %), яке свідчило про певне роз'єднання процесів окиснення та фосфорильовання. Менш виражені зміни зазначених показників при окисненні сукцинату говорило про те, що

за умов блокування комплексу І ротеноном особливу роль починає відігравати сукцинатакисназний шлях окиснення, завдяки якому зберігається електронотранспортна функція дихального ланцюга та здатність до окиснювального фосфорилування.

Отримані нами результати вказують на більш напружену роботу системи мітохондріальних ферментних комплексів, яка супроводжується зниженням енергозабезпечення функції МХ.

Вплив ритмокору і мілдронату на мітохондріальну функцію нейронів стовбура мозку. Відомо, що ритмокор і мілдронат досить широко застосовуються для комплексної терапії в кардіологічній і неврологічній практиці та здійснюють переважно метаболічний ефект. Також відомо, що в умовах ішемії мілдронат відновлює рівновагу в постачанні кисню та його споживанні в клітинах, попереджує порушення синтезу АТФ, одночасно з цим активує гліколіз, який відбувається без додаткового споживання кисню. Метаболічна активність ритмокору характеризується активацією пентозного шунту окиснення глюкози,

який є постачальником енергетичних еквівалентів як для гліколізу, так і для аеробного окиснення [1]. Таким чином, в умовах гіпоксії і при достатньому вмісті кисню, препарат проявляє свою дію, яка супроводжується активацією окисно-відновних ферментів, підвищенням інтенсивності продукції АТФ та креатинфосфату.

В наших дослідках 14-добове курсове введення ритмокору підвищувало активне дихання МХ як за умов окиснення глутамату та малату, так і сукцинату порівняно з контролем, (V_3 – на 28 та 41 % відповідно; див. табл.1, 2). Всі інші полярографічні показники дихання МХ стовбура мозку не відрізнялися від контрольних.

Аналогічне курсове введення мілдронату вірогідно підвищувало швидкість дихання МХ за наявності АДФ (V_3) та без нього ($V_4^{АТФ}$) (на 47 та 54 % відповідно) при використанні субстрату окиснення глутамату та малату (див. табл. 1). За умов окиснення сукцинату стимулювалося активне дихання V_3 (на 66 %) і збільшувалася спряженість процесів окиснення і фосфорилування ($V_3/V_4^{АТФ}$ на 16 %; див. табл. 2).

Таблиця 1. Зміни швидкості АДФ-стимульованого дихання мітохондрій нейронів стовбура мозку щурів при окисненні глутамату та малату ($M \pm m$, $n=10$)

Умови досліджу	Швидкість споживання кисню без АДФ у стані спокою, $\text{нг} \cdot \text{атом О}^{-1} \cdot \text{хв}^{-1} \cdot \text{мг білка}$	Швидкість фосфорильованого дихання мітохондрій (у метаболічному стані 3), $\text{нг} \cdot \text{атом О}^{-1} \cdot \text{хв}^{-1} \cdot \text{мг білка}$	Швидкість контрольованого дихання мітохондрій (в метаболічному стані 4), $\text{нг} \cdot \text{атом О}^{-1} \cdot \text{хв}^{-1} \cdot \text{мг білка}$	Коефіцієнт дихального контролю за Чансом	Коефіцієнт ефективності фосфорилування, $\text{мкмоль/нг} \cdot \text{атом О}$
Контроль	$20,77 \pm 1,25$	$41,43 \pm 3,17$	$15,24 \pm 1,67$	$2,74 \pm 0,18$	$2,32 \pm 0,11$
Ротенон	$9,66 \pm 0,65^*$	$17,14 \pm 1,95^*$	$10,28 \pm 0,96^*$	$1,67 \pm 0,09^*$	$1,83 \pm 0,14^*$
Диметилсульфоксид і поліетилєнглїколь	$13,65 \pm 0,63$	$37,34 \pm 1,29$	$14,64 \pm 1,97$	$2,55 \pm 0,20$	$2,26 \pm 0,34$
Ритмокор	$17,92 \pm 1,23$	$53,25 \pm 3,43^*$	$18,54 \pm 1,29$	$2,87 \pm 0,16$	$2,46 \pm 0,07$
Мілдронат	$24,00 \pm 0,95$	$61,00 \pm 1,19^*$	$23,54 \pm 1,54^*$	$2,62 \pm 0,11$	$2,11 \pm 0,16$
Ротенон і ритмокор	$18,07 \pm 2,09^{**}$	$44,00 \pm 1,94^{**}$	$20,00 \pm 2,26^{**}$	$2,21 \pm 0,05^{**}$	$2,26 \pm 0,17^{**}$
Ротенон і мілдронат	$18,12 \pm 0,09^{**}$	$44,62 \pm 1,37^{**}$	$17,87 \pm 1,09^{**}$	$2,50 \pm 0,14^{**}$	$2,20 \pm 0,09^{**}$

* $P < 0,05$ порівняно з контролем; ** $P < 0,05$ порівняно зі введенням ротенону.

Корекція експериментальної МХ-дисфункції нейронів стовбура мозку ритмокором і мілдронатом. Курсове застосування ритмокору з попереднім одноразовим введенням тваринам ротенону відновлювало електронотранспортну функцію МХ за умов окиснення глутамату та малату, про що свідчить підвищення показників дихання (V_4^s , V_3 , $V_4^{ATФ}$, АДФ/О) до контрольних значень. Дещо нижчим залишався показник дихального контролю (на 19 %), проте він був вищий (на 32 %) при введенні тільки ротенону (див. табл. 1). При використанні сукцинату як субстрату окиснення значення $V_3/V_4^{ATФ}$ було менше (на 11 %) порівняно з контролем, та вище (на 36 %) у тварин, яким вводили ротенон.

Підвищення спряженості $V_3/V_4^{ATФ}$ та ефективності АДФ/О свідчить про суттєву економізацію роботи дихального ланцюга МХ через активацію окиснення НАД-залежних субстратів. Слід зазначити, що фармакологічна корекція порушень мітохондріальних процесів ритмокором дає змогу наблизити основні полярографічні показники функції МХ нейронів стовбура мозку до контрольних

значень, за винятком зниження $V_3/V_4^{ATФ}$ на тлі окиснення НАД-залежних субстратів, що, імовірно, віддзеркалює досить стійке токсичне пошкодження ділянки НАД-СоQ дихального ланцюга МХ.

У тварин з експериментальною мітохондріальною дисфункцією (викликану введенням ротенону) застосування мілдронату відновлювало киснезалежні процеси, про що свідчать показники дихання МХ в усіх метаболічних станах, а також рівень спряження окиснення з фосфорилуванням та активність споживання кисню за умов окиснення глутамату, малату і сукцинату. Як відомо, ефект ротенону відносно дихального ланцюга МХ опосередковується кількома шляхами, зокрема, пов'язаними з зменшенням електронного транспорту через комплекс I дихального ланцюга МХ, зменшенням вмісту АТФ, зниженням $\Delta\psi_m$ (трансмембранного потенціалу МХ), підвищенням інтенсивності продукції активних форм кисню внаслідок збільшення утворення убісеміхінону, первинного донора електронів при генерації O_2^- , здатного поглиблювати вищезгадані події [15, 22]. Оскільки мілдронат і ритмокор мають деякі

Таблиця 2. Зміни швидкості АДФ-стимульованого дихання мітохондій нейронів стовбура мозку щурів при окисненні сукцинату натрію ($M \pm m$, $n=10$)

Умови досліджу	Швидкість споживання кисню без АДФ у стані спокою, $нг \cdot атом O^{-1} \cdot хв^{-1} \cdot мг білка$	Швидкість фосфорилування дихання мітохондрій (у метаболічному стані 3), $нг \cdot атом O^{-1} \cdot хв^{-1} \cdot мг білка$	Швидкість контрольованого дихання мітохондрій (в метаболічному стані 4), $нг \cdot атом O^{-1} \cdot хв^{-1} \cdot мг білка$	Коефіцієнт дихального контролю за Чансом	Коефіцієнт ефективності фосфорилування, $мкмоль/нг \cdot атом O$
Контроль	23,30 \pm 0,92	49,32 \pm 3,62	20,31 \pm 2,10	2,43 \pm 0,14	1,62 \pm 0,12
Ротенон	19,22 \pm 1,91	32,13 \pm 2,55*	20,16 \pm 1,72	1,59 \pm 0,06*	1,46 \pm 0,05
Диметилсульфоксид і поліетиленгліколь	17,93 \pm 0,98*	38,75 \pm 2,24	17,58 \pm 0,54	2,20 \pm 0,14	1,80 \pm 0,04
Ритмокор	21,24 \pm 1,91	53,75 \pm 3,78	23,17 \pm 1,39	2,32 \pm 0,16	1,65 \pm 0,07
Мілдронат	26,39 \pm 1,52	81,95 \pm 4,15*	29,23 \pm 2,39*	2,81 \pm 0,16*	1,70 \pm 0,11
Ротенон і ритмокор	27,62 \pm 1,53**	57,33 \pm 3,55**	26,13 \pm ,62**	2,20 \pm ,09**	1,75 \pm ,04**
Ротенон і мілдронат	22,51 \pm 0,86	50,87 \pm 1,34**	22,91 \pm 1,16	2,22 \pm 0,09**	1,77 \pm 0,09**

відмінності фармакологічної активності, а саме ритмотор, крім метаболічної дії, має ще й антиоксидантні властивості, містить солі калію, то, ймовірно, згаданий препарат здатен коректувати іонний склад МХ, що попереджує перевантаження їх іонами кальцію, вирівнювати $\Delta\psi_m$ та перешкоджати гіперпродукції активних форм кисню [12].

Таким чином, наші експериментальні результати дають змогу зробити висновок про досить високий рівень ефективності застосування милдронату та ритмотору для фармакологічної корекції мітохондріальної дисфункції нейронів стовбура мозку. Очевидно, що основний механізм дії обох препаратів пов'язаний з переважною інтенсивністю НАД-залежного окиснення, що є одним із шляхів підвищення резистентності дихального ланцюга МХ, а також з певною економізацією його роботи за рахунок НАД-залежного окиснення субстратів.

Е.Э. Колесникова, В.И. Носарь, Л.В. Братусь

КОРРЕКЦИЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МИТОХОНДРИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ НЕЙРОНОВ СТВОЛА МОЗГА ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИМИ ПРЕПАРАТАМИ РИТМОКОР И МИЛДРОНАТ

Представлены результаты фармакологической коррекции препаратами милдронат и ритмотор экспериментальной митохондриальной дисфункции нейронов ствола мозга, вызванной однократным введением специфического блокатора комплекса I дыхательной цепи митохондрий ротенона крысам линии Вистар. Показано, что 14-суточное курсовое введение ритмотора способствовало повышению резервной мощности митохондрий нейронов ствола мозга как при окислении глутамата и малата, так и при использовании в качестве субстрата окисления сукцината. Аналогичное введение милдроната сопровождалось достоверным повышением скорости дыхания в присутствии и без АДФ при использовании обоих субстратов окисления. При коррекции экспериментальной митохондриальной дисфункции милдронат способствовал повышению скорости дыхания в присутствии АДФ и дыхательного контроля в большей степени при использовании в качестве субстрата окисления глутамат и малата, что приближало упомянутые показатели к контрольным значениям здоровых животных. Одновременное повышение степени сопряжения фосфорилирования и окисления и его эффек-

тивности при коррекции митохондриальной дисфункции ритмотором могло свидетельствовать об существенной экономизации работы дыхательной цепи митохондрий. Установлено, что основной механизм действия обоих препаратов связан с преимущественным усилением НАД-зависимого окисления, которое позволяет повысить резистентность дыхательной цепи митохондрий, а также экономизировать «работу» митохондрий.

Ключевые слова: ствол мозга, митохондрии, митохондриальная дисфункция, биоэнергетическая гипоксия, ротенон, комплекс I дыхательной цепи митохондрий, полярография, милдронат, ритмотор.

E.E. Kolesnikova, V.I. Nosar, L.V. Bratus

PHARMACOLOGICAL CORRECTION OF EXPERIMENTAL MITOCHONDRIAL DYSFUNCTION OF BRAIN STEM NEURONS BY RHYTMOCOR AND MILDRONATE.

The results of pharmacological correction of experimental mitochondrial dysfunction in brain stem neurons after single injection of specific respiratory complex I inhibitor rotenone by complex agents mildronate and rhytmocor have been presented. It was shown that 14-days rhytmocor injection promoted the rise of mitochondrial reserve capacity under glutamate and malate oxidation as well as under succinate oxidation. The mildronate injection was accompanied by enhancement of the velocity of phosphorylated mitochondrial respiration in the presence and absence of ADP when both substrates of oxidation were used. Under the brain stem experimental mitochondrial dysfunction, mildronate improved a decreased velocity of phosphorylated mitochondrial respiration and the respiratory control in a more significant degree under glutamate malate as the substrates of oxidation. Simultaneous increase in the respiratory control and in the coefficient of efficacy of phosphorylation during the correction of experimental mitochondrial dysfunction by rhytmocor could suggest about essential economization of processes in mitochondrial respiratory chain. It was concluded that the main mechanisms of influence on mitochondrial disturbances of both agents were connected to the powerful rise of NAD-related oxidation which allowed to enhance a resistance of mitochondrial respiratory chain and to optimize the mitochondrial function.

Key words: brain stem, mitochondria, mitochondrial dysfunction, bioenergetic hypoxia, rotenone, complex I of mitochondrial respiratory chain, polarography, mildronat, rhytmocor.

O.O.Bogomoletz Institute of Physiology National Academy of Science of Ukraine, Kyiv

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Волков В.И., Строна В.И. Антиишемическая активность Ритмотора и его влияние на качество жизни больных, перенесших инфаркт миокарда // Кровообіг та гемостаз. – 2007. – №4. – С. 68–72.

2. Козловський В.О. Взаємовідношення анти аритмічної, антигіпоксичної та мембранопротекторної дії лікарських засобів // Вісн. Вінницьк. держ. ун-ту. – 2003. – №1. – С.1–2.
3. Липницький Т.М., Денисюк В.О., Козловський В.О. Вивчення антиаритмічної ефективності лікарських засобів при аритміях серця, спричинених активацією процесів перекисного окиснення ліпідів // Буковин. мед. вісн. – 2003. – 7, №2. – С. 131–133.
4. Лукьянова Л.Д. Бионергетическая гипоксия: понятие, механизмы и способы коррекции // БЭБиМ. – 1997. – 124, № 9. – С. 244–254.
5. Лукьянова Л.Д. Фармакология митохондриальной дисфункции // Consilium Medicum. – 2007. – 9, № 8. – С. 102–103.
6. Тоньшин А.Л., Лобышева Н.В., Ягужинский Л.С., Безгина Е.Н., Мошков Д.А., Нарцисов Я.Р. Влияние тормозного нейромедиатора глицина на медихального ланцюга енные деструктивные процессы в срезах коры больших полушарий головного мозга при аноксии // Биохимия. – 2007. – 72, №5. – С. 631–641.
7. Allen K.L., Almeida A., Bates T.E., Clark J.B. Changes of respiratory chain activity in mitochondrial and synaptosomal fractions isolated from the gerbil brain after graded ischemia // J. Neurochem. – 1995. – 64. – P. 2222–2229.
8. Almeida A., Allen K., Bates T.E., Clark J. B. Effect of reperfusion following cerebral ischemia on the activity of mitochondrial respiratory chain in the gerbil brain // J. Neurochem. – 1995. – 65. – P. 1698–1703.
9. Betarbet R., Sherer T. B., MacKenzie G., Garcia-Osuna M., Panov A.V., Greenamyre J. T. Chronic systemic pesticide exposure reproduces feature of Parkinson's disease // Nat. Neurosci. – 2000. – 3. – P. 1301–1306.
10. Chance B., Williams G. The respiratory chain and oxidative phosphorylation // Adv. Enzymol. – 1956. – 17. – P. 65–134.
11. Estabrook R.W. Mitochondrial respiratory control and the polarographic measurement of ADP:O Ratio // Methods Enzymol. – 1967. – 10. – P. 41–47.
12. Halestrap A. P. The regulation of the matrix volume of mammalian mitochondria in vivo and in vitro and its role in the control of mitochondrial metabolism // Biochim. and Biophys. Acta. – 1989. – 973, №3. – P. 355–382.
13. Kalvinsh I. Mildronate. The mechanisms of action and perspectives of use. – Riga: Grindex, 2002. – 36 p.
14. Lee H.C., Wei Y.H. Oxidative stress, mitochondrial DNA mutation, and apoptosis in aging // Exp. Biol. Med. – 2007. – 232, №5. – P. 592–606.
15. Li N., Ragheb K., Lawler G., Sturgist J., Rajwa B., Melendez J.A., Robinson J.P. Mitochondrial complex I inhibitor rotenon induces apoptosis through enhancing mitochondrial reactive oxygen species production // J. Biol. Chem. – 2003. – 278, №10. – P. 8516–8525.
16. Niatetskaya Z.V., Sosunov S.A., Matsiukevich D., Utkina-Sosunova I.V., Ratner V.I., Starkov A.A., Ten V.S. The oxygen free Radicals originating from mitochondrial complex I contribute to oxidative brain injury following hypoxia – ischemia in neonate mice // J. Neurosci. – 2012. – 32, №9. – P. 3235–3244.
17. Sherer T.B., Kim J.-H., Betarbet R., Greenamyre J.T. Subcutaneous rotenone exposure causes highly selective dopaminergic degeneration and α -synuclein aggregation // Exp. Neurol. – 2003. – 179. – P. 9–16.
18. Svalbe B., Zvejniece L., Vavers E., Pugovics O., Muceniece R., Liepinsh E., Dambrova M. Mildronate treatment improves functional recovery following middle cerebral artery occlusion in rats // Behav Brain Res. – 2011. – 222, №1. – P. 26–32.
19. Trumbeckaite S., Kincius M., Preidis A., Preidiene M., Veikutis V., Borutaite V., Gulbinas A. Effects of ischemia-reperfusion and pretreatment with mildronate on rat liver mitochondrial function // Pharmacol. Rep. – 2009. – 61, №5. – P. 859–69.
20. Vilskersts R., Kuka J., Svalbe B., Cirule H., Liepinsh E., Grinberga S., Kalvinsh I., Dambrova M. Administration of L-carnitine and mildronate improves endothelial function and decreases mortality in hypertensive Dahl rats // Ibid. – 2011. – 63, №3. – P. 752–62.
21. Wei Y.H., Ma Y.S., Lee H.C., Lee C.F., Lu C.Y. Mitochondrial theory of aging matures-roles of mtDNA mutation and oxidative stress in human aging // Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei). – 2001. – 64, №5. – P. 259–70.
22. Zamzami N., Marchetti P., Castedo M., Zanin C., Vaysiere J.-L., Petit P. X., Kroemer G. Reduction in mitochondrial potential constitutes an early irreversible step of programmed lymphocyte cell death in vivo // J. Exp. Med. – 1995. – 181. – P. 1661–1672.

Ін-т фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, Київ
E-mail: dr_kolesnikova@ukr.net

Матеріал надійшов
до редакції 22.01.2013