

О.С. Панасюк, А.М. Шиш, О.О.Мойбенко

## Вплив $\omega$ -3 поліненасичених жирних кислот на показники функціонування мітохондрій міокарда при ізопротереноліндукованому пошкодженні серця

*Досліджували вплив  $\omega$ -3 поліненасичених жирних кислот ( $\omega$ -3 ПНЖК – препарат «Енадол» 0,1 мг/100 г маси тіла протягом 4 тиж) на функціонування мітохондрій міокарда щурів при ізопротереноліндукованому пошкодженні міокарда (ізопротеренол у дозі 60 мг/кг вводили двічі підшкірно через добу). Показано, що ізопротереноліндуковане ураження міокарда призводить до порушення дихання ізольованих мітохондрій за умов окиснення сукцинату. Встановлено, що застосування  $\omega$ -3 ПНЖК вірогідно відновлює дихання мітохондрій: швидкість дихання, стимульована АДФ ( $V_3$ ) зростає на 70,12 %, швидкість фосфорилування в стані відносного спокою ( $V_2$ ) – на 39,87 % та дихального контролю на 45,19 % порівняно з експериментальною групою. Також виявлено їх здатність зменшувати набухання мітохондрій (на 60 %) у середовищі без додавання іонів кальцію порівняно зі щурами, яким вводили підшкірно розчин ізопротеренолу. Результати досліджень свідчать, що застосування  $\omega$ -3 ПНЖК зменшує порушення функції мітохондрій серця при ізопротереноліндукованому його пошкодженні.*

*Ключові слова: мітохондрії,  $\omega$ -3 поліненасичені жирні кислоти, ізопротеренол.*

### ВСТУП

Для дослідження патогенезу інфаркту міокарда (ІМ) досить широко використовується модель ізопротеренолового пошкодження, оскільки патофізіологічні зміни, які відбуваються в серці за цих умов, значною мірою відтворюють процеси, що відбуваються при відповідному захворюванні людини [15].

У механізмі ізопротеренолового пошкодження важливе значення відводиться порушенню функціонування дихального ланцюга мітохондрій кардіоміоцитів і зниженню концентрації в них макроергічних фосфорних сполук. Найбільш чутливою до пошкоджувальної дії є їх внутрішня мембрана. Залучення мітохондрій кардіоміоцитів у патологічний процес може бути частково зумовлено дією вільних радикалів, які утворюються в результаті процесів перекисного окиснення ліпідів [2, 3].

© О.С. Панасюк, А.М. Шиш, О.О.Мойбенко

Нечисленні дослідження свідчать, що за умов ізопротереноліндукованого пошкодження знижується швидкість фосфорилування в стані 3 за Чансом і дихальний контроль [21, 23]. Також знижується активність ферментів циклу Кребса та ферментів дихального ланцюга (НАДН-дегідрогенази та цитохром-с-оксидази), зменшується здатність генерувати мембранний потенціал мітохондрій [23]. Таким чином, оптимізація мітохондріального метаболізму може відігравати значну роль у попередженні ушкодження міокарда.

Результати епідеміологічних і клінічних досліджень свідчать про те, що  $\omega$ -3 ПНЖК мають бути невід'ємним компонентом лікарської терапії хворих, які перенесли інфаркт міокарда. При їх застосуванні уповільнюється розвиток атеросклерозу, зменшується імовірність розвитку інфаркту міокарда за рахунок гіполіпідемічних, антиоксидантних, антиагрегатних, протизапальних властивостей [4,

7]. Крім того,  $\omega$ -3 ПНЖК мають гіпотензивну та антиаритмічну дію, знижуючи чутливість до агоністів адренорецепторів [11].

Раніше нами було показано, що  $\omega$ -3 ПНЖК запобігають кальційіндукованому пошкодженню мітохондрій [1, 18]. Але можлива їхня захисна роль щодо попередження пошкодження мітохондрій (зокрема, порушення окисного фосфорилування і кальційіндукованого набухання) при ізопротереноловому пошкодженні невивчена.

Мета нашої роботи – дослідити механізми захисної дії  $\omega$ -3 ПНЖК за умов ізопротереноліндукованого пошкодження міокарда.

## МЕТОДИКА

Дослідження були проведені на 24 самцях щурів масою 300–320 г, віком 5 міс. Використано 3 групи щурів: I – контрольна (n=7), II – щури (n=7), яким вводили підшкірно розчин ізопротеренолу («Sigma», США) в дозі 60 мг/кг двічі з інтервалом 24 год, III – тварини, яким давали препарат епадол у дозі 0,1 мг/100 г маси тіла протягом 4 тиж, а потім вводили ізопротеренол так як у II групі (n=10). Епадол містить 45 %  $\omega$ -3 ПНЖК тваринного походження (суміш ейкозапентаєнової і докозагексаєнової кислот з риб'ячого жиру).

Усіх тварин через добу після останнього введення ізопротеренолу декапітували, швидко вилучали серця, вмішували їх у льодяний 0,9%-й розчин KCl до їх зупинки. Мітохондрії виділяли з серця за методом диференційного центрифугування. Серця подрібнювали в буфері такого складу (ммоль/л): сахароза – 250, тріс-HCl – 20, рН 7,2, з додаванням 1 ммоль/л EGTA, 0,5 % BSA. Дихання й окиснювальне фосфорилування в мітохондріях вивчали полярографічним методом із використанням закритого електрода Кларка та оксиграфа («Hansatech», Велика Британія). Середовище інкубації містило (ммоль/л): KCl – 120, тріс-HCl – 10,  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  – 10; рН 7,4. Як субстрат окиснення використовували 10 ммоль/л сукцинату Na. Активне дихання ізольова-

них мітохондрій ініціювали додаванням 400 мкмоль/л АДФ.

За отриманими полярограмами обчислювали показники дихання мітохондрій: стан дихання у відносному спокої ( $V_2$ ), швидкість фосфорилування (у метаболічному стані 3 за Чансом,  $V_3$ ) та контрольованого (в метаболічному стані 4,  $V_4$ ) дихання мітохондрій, дихальний контроль за Чансом ( $V_3/V_4$ ), коефіцієнт ефективності фосфорилування АДФ/О [5, 6]. Концентрація білка становила 1 мг/мл, яку визначали за методом Бредфорда.

Дослідження набухання мітохондрій проводили методом спектрофотометричної реєстрації. Пошкодження мітохондрій реєстрували як циклоспорин А-чутливе набухання при дії низьких (без EGTA, тобто містить  $(1-3) \cdot 10^{-5}$  моль/л вільних іонів кальцію [17]) та високих (кінцева концентрація  $10^{-4}$  моль/л  $\text{CaCl}_2$ ) концентраціях розчину  $\text{CaCl}_2$ . Мітохондрії поміщали в інкубаційне середовище ізотонічного складу і реєстрували зниження оптичної густини суспензії мітохондрій при  $\lambda=520$  нм протягом 10 хв. Розчин  $\text{CaCl}_2$  додавали на 5-й хвилині інкубації. Концентрація білка становила 0,1 мг/мл.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили з використанням критерію t Стьюдента, значення  $P < 0,05$  розглядали як достовірне.

## РЕЗУЛЬТАТИ

У результаті наших досліджень виявлено, що ізопротереноліндуковане ураження міокарда призводить до інгібування функціонування мітохондрій міокарда (таблиця). Так, за умов окиснення сукцинату швидкість дихання, стимульована АДФ ( $V_3$ ), в групі II знижувалася на 48,56 %, що свідчить про модуляцію роботи дихального ланцюга, оскільки в цьому стані швидкість дихання лімітується саме ним. Дихальний контроль за Чансом знизився на 34,56 % порівняно з контрольною групою, що опосередковано може говорити про процеси роз'єднання дихання та фосфорилування.

## Показники дихання мітохондрій міокарда при ізопротереноліндукованому пошкодженні міокарда за наявності в середовищі інкубації сукцинату в різних функціональних станах

Показники	Контроль (I група)	Ізопротеренол (II група)	Ізопротеренол та $\omega$ -3 ПНЖК (III група)
-----------	--------------------	--------------------------	---

Швидкість поглинання кисню у

стані дихання,

нмоль  $O_2 \cdot \text{хв}^{-1} \cdot \text{мг}^{-1}$  білка

відносного спокою ( $V_2$ )	103,85±11,37	63±6,28*	88,12±8,2**
фосфорильовального ( $V_3$ )	228,85±19,26	117,71 ± 10,63*	200,25± 26,81**
контрольованого ( $V_4$ )	43,14±4,36	38,71± 4,47	38,71 ±6,98
Дихальний контроль ( $V_3/V_4$ )	5,41±0,32	3,54± 0,22*	5,14 ±0,3**
Коефіцієнт ефективності фосфорильовання (АДФ/О)	1,59 ± 0,04	1,39± 0,05*	1,65± 0,05**

\*P<0,05 порівняно з контролем, \*\*P<0,05 порівняно з групою II.

Відношення АДФ/О достовірно зменшилося на 14,46 %, а швидкість субстратного дихання  $V_2$  – на 39,33 % порівняно з контролем. Швидкість дихання після фосфорильовання АДФ (в стані 4) при ізопротереноловому ураженні достовірно не змінилась.

При попередньому застосуванні  $\omega$ -3 ПНЖК за умов ізопротереноліндукованого ураження міокарда виявлено відновлення показників дихання мітохондрій (група III): швидкість дихання, стимульована АДФ ( $V_3$ ) зростає на 70,12 %, дихальний контроль на 45,19 %, АДФ/О на 18,7 %, швидкість фосфорильовання в стані 2 на 39,87 % порівняно з групою II (див. таблицю). Швидкість дихання в стані 4 практично залишається незмінною, як і в групі II.

Для вивчення механізмів протективного ефекту, ми дослідили вплив  $\omega$ -3 ПНЖК на кальційіндуковане набухання ізольованих мітохондрій серця щурів за умов ізопротеренолового пошкодження міокарда.

Нами показано, що в умовно безкальцієвому розчині в контрольній групі послаблення світлопоглинання на 10-й хвилині становило 0,08±0,01. При ізопротереноліндукованому пошкодженні міокарда в безкальцієвому розчині, послаблення світлопоглинання мітохондрій було достовірно більшим на 275 % порівняно з контрольною групою

(рис.1) та становило 0,30±0,02. Це добре узгоджується з даними літератури, де відмічено, що при ізопротереноловому ураженні також спостерігається значне послаблення світлопоглинання [12]. Додавання кальцію в високих концентраціях ( $10^{-4}$  моль/л) до контрольних мітохондрій призводило до збільшення пригнічення світлопоглинання на 387 % порівняно з початковим значенням та було 0,39±0,04. За умов ізопротеренолового пошкодження реакція мітохондрій на додавання кальцію достовірно не змінювалася та становила 0,36±0,03 (див. рис. 1). Збільшення набухання в наших дослідах було чутливе до циклоспорину А як у контрольній, так і в експериментальній II групі (див. рис. 1). Результати цих дослідів дають можливість зробити припущення, що в основі ізопротереноліндукованого пошкодження міокарда лежить індукція мітохондріальної пори (МП), оскільки ізопротеренол збільшував набухання, як і класичний індуктор МП  $CaCl_2$ , тоді як циклоспорин А його попереджав.

Нами виявлено, що застосування  $\omega$ -3 ПНЖК призводить до зменшення набухання мітохондрій у середовищі без додавання іонів кальцію на 60 % порівняно з групою II (див. рис.1, 2). Відновлювалася реакція ізольованих мітохондрій на додавання кальцію – пригнічення світлопоглинання було

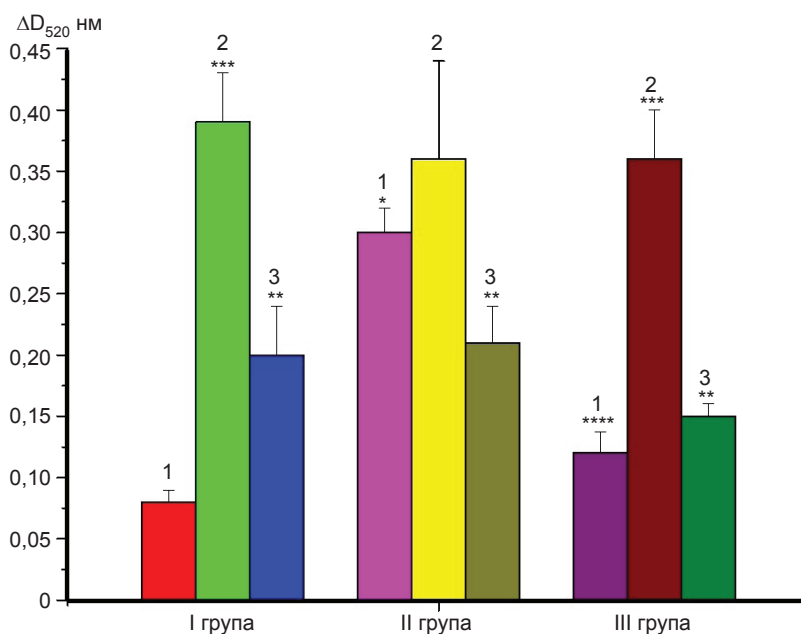


Рис. 1. Вплив ω-3 ПНЖК на зміну світлопоглинання ізольованих мітохондрій серця шурів за умов ізопротеренолового пошкодження міокарда (10-та хвилина запису): 1 – контроль (середовище інкубації з низьким вмістом кальцію); 2 – набухання мітохондрій за наявності високих концентрацій кальцію; 3 – преінкубація мітохондрій перед додаванням кальцію з циклоспорином А. I – контроль; II – шури з ізопротереноліндукованим пошкодженням міокарда; III – з ізопротереноліндукованим пошкодженням міокарда за впливу ω-3 ПНЖК. \* P<0,05 порівняно з контрольною групою; \*\* – порівняно зі значенням у середовищі з кальцієм; \*\*\* – порівняно з умовно безкальцієвим середовищем; \*\*\*\* – порівняно з відповідним значенням II групи

більшим на 200 % порівняно з початковим значенням. Виявлено, що циклоспорин А за цих умов попереджав набухання мітохондрій після додавання кальцію.

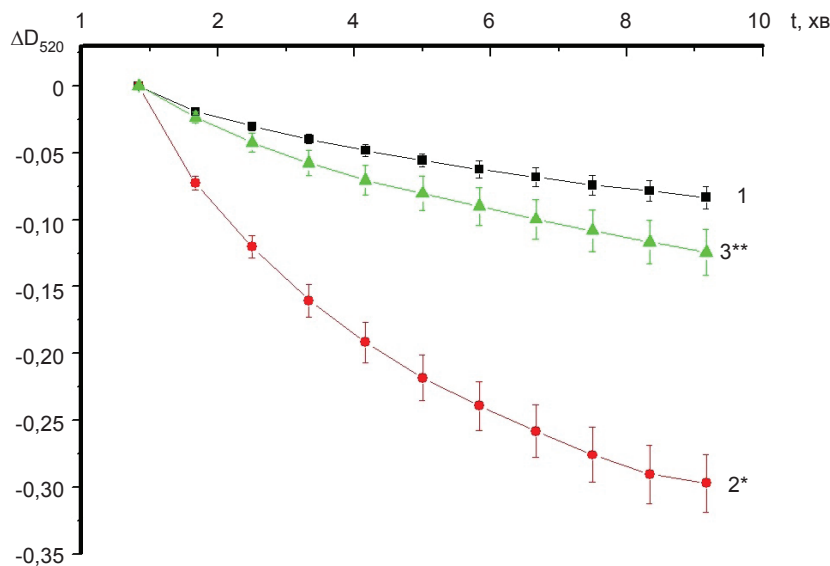


Рис. 2. Часова залежність світлопоглинання суспензії мітохондрій, виділених з сердець тварин: 1 – контроль; 2 – шури з ізопротереноліндукованим пошкодженням міокарда; 3 – з ізопротереноліндукованим пошкодженням міокарда за впливу ω-3 ПНЖК. \*P<0,05 порівняно з контрольною групою, \*\* – порівняно з II групою

## ОБГОВОРЕННЯ

Встановлено, що за умов ізопротеренолового пошкодження, погіршуються показники дихання мітохондрій при окисненні сукцинату – знижується швидкість фосфорилування в стані 3 та дихального контролю та, можливо, індукується відкриття МП. Це загалом узгоджується з даними літератури. Було показано, що ін'єкції ізопротеренолу знижують швидкість фосфорилування в стані 3 та дихального контролю [21, 23]. Але як показано Sivakumar та співавт. [21] зміна показників дихання відмічалася при окисненні сукцинату, тоді як у праці Wang та співавт. [24] – тільки при окисненні глутамату та малату.

Новизною цієї роботи є те, що було виявлено захисний вплив  $\omega$ -3 ПНЖК при ізопротереноліндукованому пошкодженні серця – при реєстрації дихання встановлено, що швидкість дихання в стані 3, дихальний контроль та ефективність фосфорилування достовірно відновлювались у шурів з ізопротереноловим пошкодженням при застосуванні  $\omega$ -3 ПНЖК. Підтверджено, що ін'єкції ізопротеренолу змінюють показники дихання мітохондрій при окисненні сукцинату; швидкість дихання в стані 4 в наших дослідках достовірно не змінилася. Також відновлювалася здатність мітохондрій реагувати на додавання іонів кальцію при реєстрації світлопоглинання суспензії у групі з додаванням  $\omega$ -3 ПНЖК.

Дані літературних джерел свідчать, що порушення мітохондріального метаболізму відіграє важливу роль при серцевій недостатності [21]. Попередження відкриття МП і покращення показників дихання за умов застосування  $\omega$ -3 ПНЖК запобігає пошкодженню міокарда навіть при підвищенні вмісту катехоламінів.

Відомо що дія ізопротеренолу викликає оксидативний стрес [2, 3], а застосування антиоксидантів попереджає ізопротеренолове пошкодження [24]. Водночас відомо, що вільні радикали полегшують відкриття пори при дії кальцію [16] та, можливо, самі

індукують його [9]. Тобто пошкодження ізопротеренолом може бути зумовлене саме оксидативним стресом. Хоча вважається, що  $\omega$ -3 ПНЖК чутливі до перекисного окиснення ліпідів [1], споживання їх може обмежувати оксидативний стрес за допомогою посилення антиоксидантного захисту, підвищуючи вміст СОД, зокрема мітохондріальної [10], та гемоксигенази-1 [14]. Також є дані, що  $\omega$ -3 ПНЖК значно знижують вміст малонового діальдегіду – маркера перекисного окиснення ліпідів [4], наприклад, у тканинах серця [7].

Серед можливих механізмів негативної дії ізопротеренолу на мітохондрії може бути також те, що катехоламіни спричиняють вивільнення вільних жирних кислот, які в свою чергу діють як роз'єднувачі окисного фосфорилування та індукують відкриття пори, знижуючи мембранний потенціал нижче від порогового рівня [8], чи прямо взаємодіючи з компонентами пори, зокрема з аденіннуклеотидтранслоказаю [25]. Водночас  $\omega$ -3 ПНЖК знижують вміст ЖК [7].

Регуляція функціонування мітохондрій відбувається відповідно до енергетичних потреб клітини через сигнальні шляхи з залученням таких вторинних месенджерів, як цАМФ, кальцій тощо [20]. Показано, що  $\omega$ -3 ПНЖК знижують також вміст мітохондріального кальцію [19], в той час як ізопротеренол підвищує внутрішньоклітинну його концентрацію [22]. Хоча кальцій за фізіологічних умов бере участь у регуляції мітохондріального метаболізму, зокрема, активує мітохондріальні ферменти (піруват,  $\alpha$ -кетоглутарат та ізоцитрат дегідрогенази), високі концентрації кальцію мають негативні наслідки, зокрема, індукують відкриття МП. Наші попередні дослідження [18] та дані інших авторів вказують, що застосування  $\omega$ -3 ПНЖК зменшує кальційіндуковане відкриття МП [1, 13]. Усе зазначене може свідчити, що така захисна дія  $\omega$ -3 ПНЖК опосередковується, принаймні частково, через мітохондріальні механізми.

Таким чином, результати роботи поглиблюють знання про механізми порушення

функціонування серця при ізопротереноліндукованому пошкодженні та виявляють порушення дихання ізольованих мітохондрій за умов окиснення сукцинату. Показано, що застосування  $\omega$ -3 ПНЖК за цих умов підвищує ефективність дихання мітохондрій та запобігає набуханню мітохондрій в серці.

Отже,  $\omega$ -3 ПНЖК мають значний потенціал у попереджанні розвитку дисфункцій мітохондрій і можуть бути рекомендовані як компонент лікарської терапії хворих, які перенесли інфаркт міокарда.

**О.С. Панасюк, А.М. Шиш, А.А. Мойбенко**

### **ВЛИЯНИЕ $\omega$ -3 ПОЛИНЕНАСЫЩЕННЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ НА ПОКАЗАТЕЛИ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ МИТОХОНДРИЙ МИОКАРДА ПРИ ИЗОПРОТЕРЕНОЛИНДУЦИРОВАННОМ ПОВРЕЖДЕНИИ СЕРДЦА**

Исследовали влияние  $\omega$ -3 полиненасыщенных жирных кислот ( $\omega$ -3 ПНЖК – препарат эпадол 0,1 мг/100 г массы тела в течении 4 нед) на функционирование митохондрий миокарда крыс при изопротеренолиндуцированном повреждении миокарда (изопротеренол в дозе 60 мг/кг вводили дважды подкожно через сутки). Показано, что изопротеренолиндуцированное повреждение миокарда ухудшает показатели дыхания изолированных митохондрий при окислении сукцината. Установлено, что использование  $\omega$ -3 ПНЖК статистически значимо восстанавливает показатели дыхания митохондрий: скорость дыхания, стимулированная АДФ ( $V_3$ ) возрастает на 70,12 %, скорость фосфорилирования в состоянии ( $V_2$ ) – на 39,87 % и дыхательный контроль на 45,19 % в сравнении с экспериментальной группой. Также установлено их способность уменьшать набухание митохондрий (на 60 %) в среде без добавления ионов кальция. Результаты исследования свидетельствуют, что применение  $\omega$ -3 ПНЖК уменьшает нарушения функции митохондрий сердца при изопротеренолиндуцированном его повреждении. Ключевые слова: митохондрии,  $\omega$ -3 полиненасыщенные жирные кислоты, изопротеренол.

**O.S. Panasiuk, A.M. Shysh, A. A. Moibenko**

### **THE INFLUENCE OF DIETARY OMEGA-3 POLYUNSATURATED FATTY ACIDS ON FUNCTIONAL PARAMETERS OF MYOCARDIAL MITOCHONDRIA DURING ISOPRETERENOL-INDUCED HEART INJURY**

We have studied the functional parameters of mitochondria from hearts after isopreterenol-induced injury (two subcutane-

ous injections of isopreterenol at the dose 60 mg/kg/day). We investigated the influence of dietary  $\omega$ -3 polyunsaturated fatty acids ( $\omega$ -3 PUFAs) administered to rats (Epadol, 0.1mg/100 gr of weight for 4 weeks) on these parameters. Isopreterenol-induced heart injury leads to a decreased parameters of respiration of isolated mitochondria in the presence of succinate. Administration of  $\omega$ -3 PUFAs significantly restored the respiration rate of mitochondria: the state 3 respiration was increased by 70,12 %, the state 4 by 39,87 % and the respiratory control ratio by 45,19 % compared to the corresponding parameters of experimental group. Also, it was shown the ability of  $\omega$ -3 PUFAs to decrease mitochondria swelling (by 60%) in nominally free calcium solution. The results of the study indicate that  $\omega$ -3 PUFAs improve the altered functions of the heart mitochondria evoked by isopreterenol-induced injury. Key words: mitochondria,  $\omega$ -3 polyunsaturated fatty acids, isopreterenol.

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

### **REFERENCES**

1. Zhukovska A. S., Shysh A. M., Moibenko A. A. Study the impact of omega-3 PUFA on fatty acid composition of heart, breath and swelling of mitochondria of the heart in experimental diabetes. *Fiziol Zh.* 2012;**58**(2):16-26. [Article in Ukrainian]
2. Andersson D.C., Fauconnier J., Yamada T., Lacampagne A., Zhang S.J., Katz A. Westerblad Mitochondrial production of reactive oxygen species contributes to the  $\beta$ -adrenergic stimulation of mouse cardiomyocytes. *J Physiol.* 2011 Apr 1;**589**(Pt 7):1791-801.
3. Bovo E., Lipsius S.L., Zima A.V. Reactive oxygen species contribute to the development of arrhythmogenic  $Ca^{2+}$  waves during  $\beta$ -adrenergic receptor stimulation in rabbit cardiomyocytes. *J Physiol.* 2012 Jul 15;**590**(Pt 14):3291-304.
4. Bozcali E., Babalik E., Himmetoglu S., Mihmanli I., Toprak S.  $\omega$ -3 fatty acid treatment in cardiac syndrome X: a double-blind, randomized, placebo-controlled clinical study. *Coron Artery Dis.* 2013 Jun;**24**(4):328-33.
5. Chance B., Williams Gr. The respiratory chain and oxidative phosphorylation. *Adv Enzymol Relat Subj Biochem.* 1956;**17**:65-134.
6. Estabrook R.W. Mitochondrial respiratory control and the polarographic measurement of ADP:O ratios. *Methods Enzymol.* 1967;**10**:41-47.
7. De Caterina R. n-3 Fatty Acids in Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2011 Jun 23;**364**(25):2439-50.
8. Di Paola M., Lorusso M. Interaction of free fatty acids with mitochondria: coupling, uncoupling and permeability transition. *Biochim Biophys Acta.* 2006 Sep-Oct;**1757**(9-10):1330-7.
9. Galindo M.F., Jordán J., González-García C., Ceña V. Reactive oxygen species induce swelling and cytochrome c release but not transmembrane depolarization in

- isolated rat brain mitochondria. *Br J Pharmacol.* 2003 Jun;139(4):797-804.
10. Garrel C., Alessandri J.M., Guesnet P., Al-Gubory K.H. Omega-3 fatty acids enhance mitochondrial superoxide dismutase activity in rat organs during post-natal development. *Int J Biochem Cell Biol.* 2012 Jan;44(1):123-31.
  11. Grynberg A., Fournier A., Sergiel J. P., Athias P. Effect of docosahexaenoic acid and eicosapentaenoic acid in the phospholipids of rat heart muscle cells on adrenoreceptor responsiveness and mechanism. *J Mol Cell Cardiol.* 1995 Nov;27(11):2507-20.
  12. Izem-Meziane M., Djerdjouri B., Rimbaud S., Caffin F., Fortin D., Garnier A., et al. Catecholamine-induced cardiac mitochondrial dysfunction and mPTP opening: protective effect of curcumin. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2012 Feb 1;302(3):H665-74.
  13. Khairallah R.J., Kim J., O'Shea K.M., O'Connell K.A., Brown B.H., Galvao T., et al. Improved mitochondrial function with diet-induced increase in either docosahexaenoic acid or arachidonic acid in membrane phospholipids. *PLoS One.* 2012;7(3):e34402.
  14. Kusunoki C., Yang L., Yoshizaki T., Nakagawa F., Ishikado A., Kondo M., et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acid has an anti-oxidant effect via the Nrf-2/HO-1 pathway in 3T3-L1 adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun.* 2013 Jan 4;430(1):225-30.
  15. Osadchii O.E. Cardiac hypertrophy induced by sustained beta-adrenoreceptor activation: pathophysiological aspects. *Heart Fail Rev.* 2007 Mar;12(1):66-86.
  16. Ott M., Gogvadze V., Orrenius S., Zhivotovsky B. Mitochondria, oxidative stress and cell death. *Apoptosis.* 2007 May;12(5):913-22.
  17. Paltauf-Doburzynska J., Frieden M., Spitaler M., Graier W.F. Histamine-induced  $Ca^{2+}$  oscillations in a human endothelial cell line depend on transmembrane ion flux, ryanodine receptors and endoplasmic reticulum  $Ca^{2+}$ -ATPase// *J. Physiol.*- 2000.- **524.** -P.701-13. *J Physiol.* 2000 May 1;524(Pt 3):701-13.
  18. Panasiuk O., Shysh A., Bondarenko A., Moibenko O. Omega-3 polyunsaturated fatty acid-enriched diet differentially protects two subpopulations of myocardial mitochondria against  $Ca^{2+}$ -induced injury. *Exp Clin Cardiol.* 2013 Winter;18(1):e60-4.
  19. Pepe S., Tsuchiya N., Lakatta E.G., Hansford R.G. PUFA and aging modulate cardiac mitochondrial membrane lipid composition and  $Ca^{2+}$  activation of PDH. *Am J Physiol.* 1999 Jan;276(1 Pt 2):H149-58.
  20. Rosca M.G., Hoppel C.L. Mitochondria in heart failure. *Cardiovasc Res.* 2010 Oct 1;88(1):40-50.
  21. Sivakumar R., Anandh Babu P.V., Shyamaladevi C.S. Protective effect of aspartate and glutamate on cardiac mitochondrial function during myocardial infarction in experimental rats. *Chem Biol Interact.* 2008 Nov 25;176(2-3):227-33.
  22. Takuwa Y., Takuwa N., Rasmussen H. The Effects of Isoproterenol on Intracellular Calcium Concentration. *J Biol Chem.* 1988 Jan 15;263(2):762-8.
  23. Uyemura S.A., Curti C. Respiration and mitochondrial ATPase in energized mitochondria during isoproterenol-induced cell injury of myocardium. *Int J Biochem.* 1991;23(10):1143-9.
  24. Wang S.B., Tian S., Yang F., Yang H.G., Yang X.Y., Du G.H. Cardioprotective effect of salvianolic acid A on isoproterenol-induced myocardial infarction in rats. *Eur J Pharmacol.* 2009 Aug 1;615(1-3):125-32.
  25. Wieckowski M.R., Wojtczak L. Fatty acid-induced uncoupling of oxidative phosphorylation is partly due to opening of the mitochondrial permeability transition pore. *FEBS Lett.* 1998 Feb 27;423(3):339-42.

*Ин-т фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, Київ*

*E-mail: dugara27@ukr.net*

*Матеріал надійшов*

*до редакції 19.08.2013*