

В.Т. Долгих

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ПЕРЕГРУЗКИ КАРДИОМИОЦИТОВ Ca^{2+} В РАЗВИТИИ ПОСТРЕАНИМАЦИОННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ СЕРДЦА

ГОУ ВПО Омская государственная медицинская академия

В опытах на 126 белых беспородных крысах-самцах установлено, что 4-минутная клиническая смерть, вызванная острой кровопотерей, и последующее оживление организма вызывают сердечную недостаточность. Она проявляется снижением силовых и скоростных параметров сократительной функции сердца, выраженными нарушениями энергетического, углеводного и жирового обмена, а также дистрофическими и деструктивными изменениями кардиомиоцитов и нарушением коронарного кровообращения. С помощью таких функциональных приемов, как навязывание высокого ритма сокращений и перфузии изолированных изоволюмически сокращающихся сердец раствором Кребса-Хензелята с повышенным в 3 раза содержанием в нем ионов кальция, установлено, что одним из ведущих патогенетических факторов постреанимационной кардиодепрессии является перегрузка кардиомиоцитов Ca^{2+} . Правомерность этого положения подтверждена в экспериментах с предварительным введением блокатора медленных кальциевых каналов изоптина.

Ключевые слова: острая кровопотеря, реанимация, сердце, кальций

Аккумуляция Ca^{2+} в кардиомиоцитах представляет собой конечное звено патогенетической цепи ранних постреанимационных повреждений сердца [8], поэтому защита регуляторных механизмов клетки, способных предупреждать или уменьшать аккумуляцию Ca^{2+} в цитоплазме, имеет важнейшее значение в уменьшении постреанимационных повреждений сердца [4, 11]. Как известно, при электрическом возбуждении кардиомиоцитов открываются потенциалчувствительные Na-каналы, а вслед за ними — потенциалуправляемые K-каналы и Ca-каналы. Уровень Ca^{2+} в цитоплазме достигает 830 ± 91 нмоль, причем на 20% подъем уровня Ca^{2+} определяется его входом через «медленные» потенциалзависимые Ca-каналы, а 80% — за счет выхода Ca^{2+} из саркоплазматического ретикула [19]. Удаление Ca^{2+} из саркоплазматического ретикула обеспечивают два механизма [31]: обратный захват Ca^{2+} в саркоплазматический ретикулум с помощью Ca-АТФазы, локализованной в мембране саркоплазматического ретикула, и Na/Ca-обменный механизм.

При нормальной оксигенации кардиомиоцитов диастолическая концентрация свободных ионов Ca^{2+} в цитоплазме поддерживается на уровне 125-145 нмоль, и в основном это определяется

работой Na/Ca-ионообменника, локализованного в сарколемме [36]. В состоянии покоя небольшое количество Ca^{2+} поступает в клетку через K^{+} -каналы, а выброс Ca^{2+} из саркоплазмы обеспечивается Na/Ca-антипортером; потенциалзависимые Na/Ca-каналы закрыты [27]. Внутриклеточная концентрация свободных ионов Na^{+} поддерживается в диапазоне значений 6,9-8,7 ммоль [41]. Деполяризации мембраны и повышению уровня цитоплазматического Na^{+} препятствует Na/K-АТФаза.

В условиях гипоксии, характерной для терминальных и постреанимационных состояний, в кардиомиоцитах накапливаются кислые метаболиты, снижается внутриклеточный pH и возникает ацидоз, активирующий Na/H-обмен. Стимуляция работы Na/H-антипортера вызывает увеличение в 1,5-2 раза в цитоплазме уровня Na^{+} . Повышение же внутриклеточного Na^{+} даже на 10% вызывает активацию Na/Ca-обмена, при котором транспорт ионов изменяет направление: из кардиомиоцита наружу выходит 3 иона Na^{+} , а в клетку поступает один ион Ca^{2+} [21]. Следствием этого становится увеличение цитоплазматического уровня Ca^{2+} . Рост внутриклеточного содержания Ca^{2+} при гипоксии обуславливает нарушение сердечного ритма и запускает каскад сложных

биохимических процессов, приводящих к структурным повреждениям и гибели кардиомиоцитов по некротическому пути. Вследствие дефицита кислорода в кардиомиоцитах снижается энергопродукция, уменьшаются запасы макроэргических фосфатов, особенно АТФ, что вызывает открытие K_{ATP} -чувствительных каналов [38, 40].

При нормальной оксигенации K_{ATP} -каналы не функционируют, так как в комплексе с АТФ они находятся в закрытом состоянии. Снижение соотношения АТФ/АДФ при гипоксии стимулирует диссоциацию молекулы АТФ из АТФ-связывающего участка K_{ATP} -канала, изменение его конформации и открытие активационных ворот, запирающих вход в канал. Вследствие этого уменьшается продолжительность рефрактерного периода, что увеличивает вероятность возникновения аритмий [11, 29].

Вследствие истощения запасов АТФ в кардиомиоцитах нарушается, как это было нами установлено ранее [8], функционирование энергозависимых транспортных систем — Na/K-насоса сарколеммы и Са-АТФазы саркоплазматического ретикула. Следующее за этим повышение в цитоплазме уровня свободных ионов Na^+ стимулирует изменение направления (инверсию) ионных потоков, сопряженных с работой электрогенного Na/Ca-антипортера [27]. Нарастание диастолического содержания цитоплазматического Ca^{2+} служит непосредственной причиной развития нарушений сердечного ритма.

Увеличение содержания Ca^{2+} в цитоплазме кардиомиоцитов может быть опосредовано как активацией потенциалзависимых Са-каналов, так и открытием рецепторуправляемых Са-каналов сарколеммы и мембран саркоплазматического ретикула [28]. Повышение содержания Ca^{2+} в цитоплазме может быть также следствием снижения продукции АТФ, образующегося преимущественно в реакциях гликолиза (концепция «потери контроля за содержанием кальция») [36]. Накопление Ca^{2+} в цитоплазме имеет по меньшей мере 3 опасных последствия:

1. Провоцируются контрактуры кардиомиоцитов различной степени, что сопровождается уменьшением кровотока по коронарным артериям [8].

2. Избыток Ca^{2+} в цитоплазме обуславливает поглощение и накопление его в митохондриях, что способствует разобщению окисления с фосфорилированием и дефициту АТФ.

3. При увеличении содержания Ca^{2+} в цитоплазме происходит активация Са-зависимых фосфолипаз A_2 и C, что обуславливает разрушение клеточных мембран и накопление токсичных лизофосфолипидов, обладающих аритмогенным

эффектом, т.е. избыток Ca^{2+} предрасполагает к Са-обусловленным аритмиям [29].

Для ряда процессов, которые прямо или косвенно регулируют уровень Ca^{2+} в цитоплазме, предпочтительным источником АТФ является гликолиз. Однако значительный избыток Ca^{2+} в цитоплазме сопровождается ингибированием гликолиза и недостаточной продукцией АТФ: порочный круг замыкается, определяя прогрессирующее уменьшение сократимости миокарда и снижение механической функции сердца [36].

Уменьшить аккумуляцию Ca^{2+} в кардиомиоцитах и тем самым уменьшить постреанимационные повреждения сердца можно с помощью антагонистов Ca^{2+} , блокирующих Са-каналы L-типа. Ингибиторы Са-каналов защищают миокард в том случае, когда их вводят в высоких дозах непосредственно перед реперфузией, реоксигенацией [40].

Настоящее исследование имеет своей целью выяснение патогенетической значимости перегрузки кардиомиоцитов ионами кальция в развитии постреанимационной недостаточности сердца путем предварительного обратимого блокирования медленных Са-каналов с помощью изоптина, ограничивающего поступление Ca^{2+} в саркоплазму.

Материал и методы исследования

Эксперименты проведены на 126 белых беспородных крысах-самцах массой $240 \pm 12,0$ г, наркотизированных нембуталом (25 мг/кг массы внутривенно). За 15 минут до кровопускания животным вводили гепарин в дозе 500 ЕД/кг, затем интубировали. 4-минутную клиническую смерть вызывали острой кровопотерей из сонной артерии, а оживление осуществляли по методу В.А. Неговского [13]. Регистрировали время восстановления сердечных сокращений, дыхания и роговичных рефлексов, осуществляли запись ЭКГ во II стандартном отведении. Через 1,5 часа после оживления извлекали сердца для функционально-метаболических и морфологических исследований. Содержание, питание, уход за животными и выведение их из эксперимента осуществляли в соответствии с требованиями «Правил проведения работ с использованием экспериментальных животных».

Оценивали влияние клинической смерти и последующего оживления организма на энергетический, углеводный и жировой обмен, интенсивность липопероксидации. С этой целью в миокарде определяли содержание креатинфосфата [1], АТФ, АДФ, АМФ с использованием наборов Test-Combination фирмы «Boehringer Mannheim» (Германия), неорганического фосфора [10], рассчитывая энергетический потенциал [16] и потен-

циал фосфорилирования [12], гликогена [30], лактата [17], пирувата [2], свободных жирных кислот (СЖК) [23], диеновых конъюгатов [18], оснований Шиффа [20], общих фосфолипидов [6] и их фракций [14], антиокислительную активность липидов (АОА) [26], активность супероксиддисмутазы [15] и глутатионпероксидазы [34]. В перфузате, прошедшем через коронарное русло, определяли содержание глюкозы [5], лактата [17], пирувата [2] и активность аспаратаминотрансферазы [37], лактатдегидрогеназы [25] и малатдегидрогеназы [39].

Нарушения сократительной функции сердца оценивали на препарате изолированного изолюмически сокращающегося сердца [24] с использованием таких функциональных приемов, как навязывание ритма высокой частоты и перфузия раствором Кребса-Хензелята с увеличенным в 3 раза содержанием в нем ионов кальция [8]. Рассчитывали систолическое и диастолическое давление в левом желудочке, скорости сокращения и расслабления и дефект диастолы. В наших исследованиях был использован изоптин в дозе 0,1 мг/кг, вводимый за 30 минут до острой смертельной кровопотери. Этот препарат, лимитируя приток Ca^{2+} в кардиомиоциты, уменьшает зависимость от них расщепление АТФ, предупреждая истощение креатинфосфата и АТФ во время клинической смерти, и тем самым сохраняет энергию, необходимую для функционирования энергозависимых катионных насосов. Кроме того, изоптин оказывает антиаритмический эффект, связанный с его способностью замедлять проведение импульсов через атриовентрикулярный узел и умеренно угнетать деятельность водителя ритма [9, 11]. Полученные результаты обработаны статистически с использованием t-критерия

Стьюдента. Рассчитывали выборочное среднее (М), ошибку средней величины ($\pm m$). Различия считали достоверными при $P < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Изоптин способствует более раннему восстановлению сердечных сокращений, дыхания и роговичных рефлексов. Работа сердца на фоне защиты изоптином отличается большей биоэлектрической стабильностью. Во-первых, экстрасистолы регистрируются только у 60% оживленных животных, а без препарата — у 90% животных. Во-вторых, общее количество экстрасистол в течение первых 30 минут восстановительного периода оказывается в 4 раза меньше, чем у животных, не получавших изоптин, а экстрасистолия значительно реже (в 2,2 раза) трансформируется в фибрилляцию желудочков. И это вполне закономерно: изоптин, выравнивая электрическую гетерогенность сердца, устраняет лишь наджелудочковые аритмии, супра- и атриовентрикулярную тахикардию [9]. В конечном итоге это способствует уменьшению летальности в раннем восстановительном периоде после оживления [7].

Изменения основных параметров ЭКГ (длительность интервала PQ, степень элевации сегмента ST, амплитуда зубца Т) свидетельствовали о менее выраженных гипоксических нарушениях обмена веществ в сердцах животных, получавших изоптин до клинической смерти. Количество ферментов, выделяемых изолированными сердцами в коронарный проток, отражающее при данной методике перфузии сердец степень повреждения мембран кардиомиоцитов, подтверждает это положение (Таблица 1). Видно, что сердца животных, защищенных изоптином, в 1,5-2 раза меньше выделяют ферментов в коронарный проток и отличаются более высокой сократимостью.

Таблица 1

Влияние клинической смерти и предварительного введения изоптина на выход ферментов в коронарный проток, углеводный обмен и сократимость изолированных сердец крыс через 1,5 ч после оживления ($M \pm m$)

Показатель	Контроль (I)	Реанимация (II)	Изоптин + реанимация (III)
Лактатдегидрогеназа, ммоль/(ч кг)	10,3 \pm 1,01	33,5 \pm 2,87*	16,1 \pm 1,36*^
Аспаратаминотрансфераза, ммоль/(ч кг)	18,9 \pm 1,38	41,8 \pm 3,55*	22,6 \pm 1,97*^
Малатдегидрогеназа, ммоль/(ч кг)	12,4 \pm 1,13	25,9 \pm 2,35*	18,3 \pm 1,63*^
Глюкоза, мкмоль	1279 \pm 132	2220 \pm 170*	1705 \pm 134*^
Лактат, мкмоль	38,2 \pm 3,1	57,8 \pm 4,1*	37,6 \pm 3,1*^
Пируват, мкмоль	5,2 \pm 0,5	17,4 \pm 1,1*	6,8 \pm 0,5*^
Систолическое давление, мм рт. ст.	84 \pm 2,9	44 \pm 4,1*	76 \pm 3,2^
Скорость сокращения, мм рт. ст./с	1341 \pm 87	638 \pm 44*	1720 \pm 105*^
Скорость расслабления, мм рт. ст./с	807 \pm 47	362 \pm 36*	780 \pm 87^

Примечание. Выход ферментов в коронарный проток рассчитан на 1 кг сухой массы миокарда за 1 ч, а потребление глюкозы и выделение лактата и пирувата — на 1 кг за 1 мин и на 1 мм рт. ст. развиваемого давления. * — $P < 0,05$ в сравнении с контролем; ^ — $P_{II-III} < 0,05$.

Систолическое давление, скорости сокращения и расслабления левого желудочка изолированного сердца существенно превышают аналогичные показатели сердец животных, не защищенных изоптином. При внезапном переходе на более высокий ритм сокращения (400 и 500 мин^{-1}) защитный эффект изоптина проявляется еще более отчетливо. Во-первых, все сердца (в отличие от незащищенных изоптином) усваивают ритм 500 мин^{-1} . Во-вторых, на фоне изоптина сохраняется положительный хронотропный эффект, а дефект диастолы хотя и развивается, но он в $1,5$ раза меньше, чем у сердец животных, не получавших до клинической смерти изоптин.

Таким образом, изоптин уменьшает характерную для раннего постреанимационного периода кардиодепрессию, в известной степени обусловленную перегрузкой кардиомиоцитов Ca^{2+} . Правомерность этого положения подтверждают опыты по изучению сократимости миокарда в условиях перфузии изолированных сердец раствором с трехкратным повышением в нем концентрации Ca^{2+} . Главный результат этих экспериментов состоит в том, что изоптин уменьшает высокую зависимость сократительной функции изолированных сердец от концентрации Ca^{2+} в перфузионном растворе, характерную для раннего постреанимационного периода. Это проявляется сохранением положительного инотропного эффекта высокой концентрации Ca^{2+} и уменьшением в $2,5-3$ раза диастолического напряжения миокарда, характеризующего контрактурные сокращения сердца. Диастолическое давление через 15 мин гиперкальциевой перфузии оказывалось в $2-2,5$ раза меньше, чем у сердец животных, не получавших изоптин. Скорости сокращения и рас-

слабления, характеризующие темп образования и ликвидации актиномиозиновых мостиков, были значительно выше, чем у животных, не защищенных изоптином, что свидетельствует об эффективности использования антагонистов кальция для предупреждения повреждений Са-насоса кардиомиоцитов при терминальных и постреанимационных состояниях.

Ограничивая поступление Ca^{2+} в кардиомиоциты, изоптин уменьшает интенсивность процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ), снижая расход антиоксидантов во время клинической смерти и после оживления и нормализуя активность антиоксидантных ферментов (Таблица 2). Усиление мощности ферментной системы детоксикации перекисных соединений и увеличение запасов антиоксидантов в сердечной мышце животных, защищенных изоптином, значительно уменьшает в ней содержание диеновых конъюгатов и оснований Шиффа (Таблица 2). Уменьшая интенсивность процессов ПОЛ, изоптин тем самым защищает от разрушения мембранные фосфолипиды, создающие оптимальное микроокружение для мембранолокализованных ферментных ансамблей, что обеспечивает их высокую энзиматическую активность. Содержание общих фосфолипидов и их фракций в мембранах кардиомиоцитов оказалось близким к контрольным значениям (Таблица 2). Этим фактом можно объяснить повышение использования глюкозы изолированными сердцами вследствие меньших постреанимационных повреждений митохондрий с локализованными на их мембранах мультиэнзимными системами [32] перекисными соединениями. Предварительное введение изоптина уменьшает после реанимации расход глюкозы на единицу выполняемой

Таблица 2

Влияние изоптина на постреанимационную активацию процессов перекисного окисления липидов и содержание фосфолипидов в сердечной мышце ($M \pm m$)

Показатель	Контроль (I)	Реанимация (II)	Изоптин+реанимация (III)
Супероксиддисмутаза, $10^3 \text{ ед./}(ч \text{ кг})$	205 ± 12	$157 \pm 11^*$	$336 \pm 30^{*^{\wedge}}$
Глутатионпероксидаза, $\text{ммоль/}(ч \text{ кг})$	431 ± 29	$270 \pm 14^*$	324 ± 25
АОА липидов, ммоль/кг	$11,1 \pm 0,66$	$2,3 \pm 0,14^*$	$7,9 \pm 0,52^{*^{\wedge}}$
Диеновые конъюгаты, ммоль/кг	$1,56 \pm 0,06$	$2,57 \pm 0,19^*$	$1,63 \pm 0,06^{\wedge}$
Основания Шиффа, 10^6 ед./кг	$3,43 \pm 0,18$	$5,25 \pm 0,61^*$	$2,18 \pm 0,23^{*^{\wedge}}$
Общие фосфолипиды, ммоль/кг	$31,6 \pm 1,13$	$25,8 \pm 1,35^*$	$30,3 \pm 1,55^{\wedge}$
Лизофосфатидилхолин, ммоль/кг	$1,26 \pm 0,08$	$2,19 \pm 0,14^*$	$1,40 \pm 0,10^{\wedge}$
Сфингомиелин, ммоль/кг	$1,52 \pm 0,09$	$1,45 \pm 0,10$	$1,48 \pm 0,08$
Фосфатидилхолин, ммоль/кг	$11,25 \pm 1,02$	$9,35 \pm 0,64$	$10,73 \pm 0,78$
Фосфатидилсерин, ммоль/кг	$2,16 \pm 0,14$	$1,81 \pm 0,09^*$	$2,02 \pm 0,11$
Фосфатидилэтаноламин, ммоль/кг	$9,19 \pm 0,54$	$6,64 \pm 0,50^*$	$8,77 \pm 0,63^{\wedge}$
Кардиолипин+фосфатидные кислоты, ммоль/кг	$4,05 \pm 0,27$	$2,60 \pm 0,19^*$	$3,75 \pm 0,24^{\wedge}$

Примечание. Содержание фракций фосфолипидов рассчитано в ммоль Pi/кг влажной ткани. * — $P < 0,05$ в сравнении с контролем; $^{\wedge}$ — $P_{II-III} < 0,05$.

функции почти в 2 раза, выделение лактата уменьшается в 1,5 раза, а пирувата — в 2,5 раза.

Изоптин, лимитируя приток Ca^{2+} в кардиомиоциты за счет специфической блокады медленных Са-каналов, улучшает энергетический обмен не только по данным, полученным в условиях работы изолированного сердца с использованием им глюкозы в качестве энергетического субстрата, но и на основании определения макроэргических фосфатов, гликогена и продуктов гликолиза в мгновенно замороженных сердцах (Таблица 3). Вводимый до клинической смерти изоптин увеличивает энергетические резервы миокарда в раннем постреанимационном периоде: в 2,5 раза повышается содержание креатинфосфата, в 1,2 раза — АТФ, увеличивается энергетический потенциал. Таким образом, под влиянием изоптина более экономично расходуются макроэргические фосфаты, снижается интенсивность гликогенолиза и анаэробного гликолиза, ингибируется липолиз и ограничивается накопление СЖК в сердце.

С одной стороны, потребление СЖК в эквивалентных с углеводами количествах приводит в условиях недостатка кислорода к высвобождению наибольшего количества энергии, а с другой — избыток СЖК оказывает мембраноповреждающее действие, вызывает набухание митохондрий, угнетает активность ферментов транспортной цепи электронов, разобщает окисление с фосфорилированием, ингибирует гликолиз, увеличивает плато потенциала действия, создавая предпосылки для развития аритмий [33]. Предварительно вводимый изоптин в конечном итоге предотвращает дегенергеноподобное действие на миокард высоких концентраций СЖК.

В реализации благоприятного кардиотропного эффекта изоптина при терминальных состояниях важную роль может играть блокада медленных Са-каналов сарколеммы гладкомышечных клеток сосудов, предотвращающая перегрузку их Ca^{2+} и спазм коронарных артерий, что в совокупности с его антиаритмической активностью улучшает кровоснабжение миокарда [3, 22].

Таким образом, введение блокатора медленных Са-каналов изоптина до клинической смерти уменьшает постреанимационные повреждения сердца. Блокада изоптином медленных Са-каналов снижает частоту развития экстрасистолии и фибрилляции в раннем периоде оживления, улучшает энергетические процессы в сердце, повышает сократимость миокарда, улучшая кровоснабжение миокарда за счет устранения спазма коронарных артерий [3, 22]. Не исключено, что изоптин оказывает благоприятное действие на сердце за счет ограничения адренергических воздействий на него, поскольку высокие концентрации катехоламинов в крови реализуют свое повреждающее действие в конечном итоге за счет повышенного трансмембранного вхождения Ca^{2+} в кардиомиоциты. Кроме того, изоптин уменьшает скорость накопления цАМФ в гипоксически измененном миокарде [33] и тем самым ограничивает адренергические воздействия на сердце. С учетом патогенетической значимости нарушения кальциевого обмена в миокарде в развитии постреанимационной недостаточности сердца использование блокаторов медленных Са-каналов при терминальных состояниях в комплексе с другими средствами интенсивной терапии представляется перспективным и патогенетически обоснованным.

Таблица 3

Предупреждение постреанимационных нарушений энергетического обмена сердца изоптином ($M \pm m$)

Показатель	Контроль (I)	Реанимация (II)	Изоптин + реанимация (III)
Креатинфосфат, ммоль/кг	6,72±0,41	3,05±0,36*	8,87±1,10*^
АТФ, ммоль/кг	2,19±0,102	1,68±0,081*	1,93±0,056*^
АДФ, ммоль/кг	0,48±0,026	1,17±0,088*	1,36±0,067*
АМФ, ммоль/кг	0,15±0,009	0,68±0,042*	0,78±0,110*
Энергетический потенциал	0,86±0,023	0,64±0,042*	0,64±0,032*
Неорганический фосфор, ммоль/кг	5,52±0,28	7,08±0,80	5,30±0,50
Потенциал фосфорилирования	1,2±0,05	4,9±0,29*	3,7±0,25*^
Гликоген, ммоль/кг	29,7±1,55	17,7±3,00*	24,3±2,83
Лактат, ммоль/кг	2,26±0,14	6,22±0,43*	2,79±0,25^
Пируват, ммоль/кг	0,33±0,03	1,00±0,14*	0,62±0,16*
Свободные жирные кислоты, ммоль/кг	360±23	440±47	300±28^

Примечание. * — $P < 0,05$ по сравнению с контролем; ^ — $P_{II-III} < 0,05$.

Pathogenic significance of Ca^{2+} cardiomyocyte overload at development of postresuscitatory heart failure

V.T. Dolgikh

In the set of experiments on 126 white mongrel male rats it has been shown that a 4-min clinical death, caused by acute hemorrhage, followed resuscitation could cause heart failure. It is evident in power and velocity decrease of the heart contractile function, energy, carbohydrate, fat metabolism disturbance as well as dystrophic cardiomyocytes changes and coronary circulation impairment. By means of such functional methods as a high contractile rhythm imposition and a perfusion of isolated isovolumically contracting hearts by Krebs-Henseligh solution with 3-fold increased content of calcium ions we have found Ca^{2+} cardiomyocytes overload to be one of the leading pathogenic factors of postresuscitatory depression. Validity of this evidence was supported through the experiments with preliminary introduction of isoptin, slow calcium canal blocker.

Литература

1. Алексеева А.М. О содержании креатинфосфата в мозге / А.М. Алексеева // Биохимия. — 1952. — Т. 17. — № 1. — С. 119-122.
2. Бабаскин П.М. Метод определения пировиноградной кислоты в крови / П.М. Бабаскин // Лаб. дело. — 1976. — № 8. — С. 497.
3. Влияние антагонистов кальция длительного действия на суточный профиль АД у больных гипертонической болезнью / Г.Н. Гороховская, Е.В. Акатова, В.В. Соболева, А.И. Мартынов // Клин. фармакология и терапия. — 2003. — Т. 12. — № 5. — С. 78-81.
4. Гацура С.В. Кислородзависимые факторы механизма противоишемического действия верапамила и амилодипина / С.В. Гацура // Бюл. эксперим. биологии и медицины. — 2004. — № 1. — С. 48-50.
5. Голиков Ю.И. К вопросу об определении сахара крови ортотолуидиновым методом / Голиков Ю.И. // Лаб. дело. — 1970. — № 5. — С. 293-295.
6. Грибанов Г.А. Микротонкослойная хроматография фосфолипидов сыворотки крови и их количественное определение с помощью малахитового зеленого / Г.А. Грибанов, С.А. Сергеев, А.С. Алексеенко // Лаб. дело. — 1976. — № 12. — С. 724-727.
7. Долгих В.Т. Предупреждение изоптином постреанимационных повреждений сердца // Патол. физиология и эксперим. терапия. — 1986. — № 6. — С. 21-25.
8. Долгих В.Т. Повреждение и защита сердца при острой смертельной кровопотере. — Омск, 2002. — 203 с.
9. Кобрин В.И. Электрическая стабильность и аритмогенный эффект изоптина / В.И. Кобрин, Г.И. Косицкий, М.А. Безносова // Кардиология. — 1985. — Т. 25. — № 5. — С. 110-112.
10. Конвай В.Д. Новая модификация определения фосфора в биологических объектах / В.Д. Конвай, В.К. Леонтьев, В.П. Брызгалова // Материалы VI научн. конф. Хабаровского мед. ин-та. — Хабаровск, 1972. — С.144-145.
11. Марцевич С.Ю. Антагонисты кальция — принципы терапии в свете данных доказательных исследований / С.Ю. Марцевич // Русский мед. журнал. — 2003. — Т. 11. — № 27. — С. 1542-1545.
12. Меерсон Ф.З. Адаптация, деадаптация и недостаточность сердца / Ф.З. Меерсон. — М., 1978. — 344 с.
13. Неговский В.А. Очерки по реаниматологии / В.А. Неговский. — М., 1986. — 256 с.
14. Нормальные значения фракций фосфолипидов и кетоновых тел в сыворотке крови // И.В. Овчинников, М.М. Ходтаев, А.А. Алеанов и др. // Мед. журнал Узбекистана, 1978. — Т. 11. — С. 38-42.
15. Чумаков В.Н. Количественный метод определения активности цинк-, медьзависимой супероксиддисмутазы в биологическом материале / В.Н. Чумаков, Л.Ф. Осинская // Вопр. мед. химии. — 1977. — Т. 23. — № 5. — С. 712-716.
16. Atkinson D.E. The energy charge of the adenylate pool as a regulatory parameter. Interaction with feedback modifiers / D.E. Atkinson // Biochemistry. — 1968. — № 7. — P. 4030-4034.
17. Bergmeier H.U. Methods of enzymatic analysis / H.U. Bergmeier // Weinheim. — 1963. — P. 266-270.
18. Bolland L.L. The course of autooxidation reaction in polyisoprenes and allied compounds / L.L. Bolland, H.P. Koch // J. Chem. Soc. — 1945. — Vol. 7. — № 12. — P.445-447.
19. Collier M.L. Relationship between L-type Ca^{2+} current and unitary sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} release events in rat ventricular myocytes / M.L. Collier, A.P. Thomas, J.R. Berlin // J. Physiol. Proc. — 1999. — № 1. — P. 117-128.
20. Csallany A.S. Quantitative determination of organic solvent soluble lipofuscin pigments on tissues / A.S. Csallany, K.L. Ayaz // Lipids. — 1976. — Vol. 11. — № 5. — P. 412-417.
21. De nouveaux partenaires dans l'intimité du couple canal calcique de type L-recepteur de la ryanodine dans le muscle cardiaque / S. Hatem, I. Marty, M. Villa, D. Charlemagne // M/S: Med. sci. — 1999. — № 3. — P. 338-344.
22. Dhein S. Dual mode of action of dihydropyridine calcium antagonists: a role for nitric oxide / S. Dhein, R. Berclous, W. Klaus // Drugs. — 1999. — Vol. 58. — № 3. — P. 397-404.
23. Duncombe W.G. The colorimetric micro-determination of non-esterified fatty acids in plasma / W.G. Duncombe // Clin. Chim. Acta. — 1964. — № 9. — P. 122-125.
24. Fallen E.T. Apparatus for study of ventricular function and metabolism in the isolated rat / E.T. Fallen, W.G. Elliott, R. Gorlin // J. Appl. Physiol. — 1967. — Vol. 22. — № 4. — P. 836-839.
25. Gay R.J. Optimum reaction conditions of human lactate dehydrogenase isoenzymes as they affect total lactate dehydrogenase activity / R.J. Gay, R.B. McComb, G.N. Bowers // Clin. Chem., 1968. — № 14. — P. 740.
26. Glevind G. Antioxidants in animal tissue / G. Glevind // Acta Chem. Scand. — 1963. — Vol. 17. — № 6. — P. 1635-1640.
27. Hassenfuss G. Interchange between Na^{+} - Ca^{2+} exchange and SR Ca^{2+} -ATPase in failing human myocardium / G. Hassenfuss, B. Pieske, J. Prestle // J. Physiol. Proc., 1999. — № 521. — P. 68-78.

28. Huang M.-H. Ca^{2+} -induced Ca^{2+} release involved in positive inotropic effect mediated by CGRP in ventricular myocytes / M.-H. Huang, P.R. Knight, J.L. Izzo // Amer. J. Physiol., 1999. — Vol. 276. — № 2. — R259-264.
29. Inhibition of sarcoplasmic reticulum function by poly-unsaturated fatty acids in intact, isolated myocytes from rat ventricular muscle / N. Negretti, M.R. Perez, D. Walker, S.C. O'Neill // J. Physiol. — 2000. — Vol. 523. — № 2. — P. 367-375.
30. Kemp A. A colorimetric micro-method for the determination of glycogen in tissues / A. Kemp, H. Kits // Biochem. J. — 1954. — Vol. 56. — № 4. — P. 646-648.
31. Linz K.W. Control of L-type calcium current during the action potential of guinea-pig ventricular myocytes / K.V. Linz, R. Meyer // J. Physiol. — 1998. — Vol. 513. — № 2. — P. 425-442.
32. Montfoort A. Molecular species of phosphatidylethanolamine in rat and mouse heart / A. Montfoort, M.R. Wortelboer, M. Snyder // Abh. Akad. Wiss. DDR. — 1984. № 1. — P. 207-212.
33. Nayler W.G. An inhibitory effects of verapamil and diltiazem on the release of noradrenaline from ischemic and reperfused hearts / W.G. Nayler, W.J. Sturrock // J. Mol. Cell. Cardiol. — 1982. — Vol. 4. — P. 331-344.
34. Paglia D.E. Studies on the quantitative and quantitative characterization of erythrocyte glutathione peroxidase / D.E. Paglia, W.N. Valentine // J. Lab. Clin. Med. — 1967. — Vol. 70. — № 1. — P. 158-169.
35. Poole-Wilson P.A. Relationship between intracellular pH and contractility in guinea pig papillary muscle / P.A. Poole-Wilson, S.R. Seabrooke // J. Physiol. — 1985. — Vol. 365. — P. 63.
36. Protein composition and subcellular distribution of Ca^{2+} -storage/release in cardiac muscle in situ / A.O., Jorgensen, C. Thompson, W. Arnold et al. // J. Gen. Physiol. — 1998. — Vol. 112. — № 1. — P. 1-5.
37. Reitman S. A colorimetric method for the determination of serum glutamic oxalacetic and glutamic pyruvic transaminases / S. Reitman, S. Frankel // Am. J. Clin. Path. — 1957. — Vol. 28. — № 1. — P. 56-59.
38. Saborido A. Measurement of sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} -ATPase activity and Mg^{2+} -ATPase activity in rat heart homogenates / A. Saborido, J. Delgado, A. Megias // Anal. Biochem. — 1999. — № 1. — P. 79-88.
39. Siegel A. Plasma enzyme activity in myocardial infarction in dog and man / A. Siegel, R.J. Bing // Proc. Soc. Exp. Biol. Med. — 1956. — № 91. — P. 604.
40. Smart S.C. Differential roles of myocardial Ca^{2+} channels and $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ exchange in myocardial reperfusion injury in open chest dogs: Relative roles during ischemia and reperfusion / S.C. Smart, K.B. Sagar, D.C. Warltier // Cardio. Res. — 1997. — Vol. 36. — № 3. — P. 337-346.
41. Sui Dong-hu. Zhongguo xiongxinxueguan waike linchuang zazhi / Sui Dong-hu. // Clin. J. Clin. Thorac and Cardio. Surg. — 2000. — Vol. 7. — № 3. — P. 183-186.