

Н.П. Судаков¹, С.Б. Никифоров¹, Ю.М. Константинов², Л.А. Якубов³,
Н.А. Новикова¹, А.Н. Карамышева¹

МЕХАНИЗМЫ УЧАСТИЯ МИТОХОНДРИЙ В РАЗВИТИИ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ, СОПРОВОЖДАЮЩИХСЯ ИШЕМИЕЙ И РЕПЕРФУЗИЕЙ

¹ НЦ РВХ ВСНЦ СО РАМН (Иркутск)

² Сибирский институт физиологии и биохимии растений СО РАН (Иркутск)

³ Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН (Новосибирск)

В литературном обзоре обсуждаются механизмы участия митохондриальной дисфункции в развитии патологических процессов, сопровождающихся ишемией и реперфузией. На сегодняшний день установлено, что основными факторами, способствующими развитию митохондриальной дисфункции в условиях ишемии и реперфузии являются активизация свободно-радикальных процессов, увеличение концентрации ионов кальция в цитозоле. Под воздействием этих факторов наблюдаются изменения липидного состава митохондриальных мембран, подавление активности дыхательных комплексов и высвобождение из митохондрий танатогенных факторов. Основным последствием этих процессов является снижение уровня АТФ в клетке, увеличение продукции активных форм кислорода и активизация механизмов клеточной гибели, что способствует развитию различных нарушений в тканях и органах-мишенях ишемического воздействия.

Ключевые слова: митохондрии, ишемия/реперфузия, дефицит энергии, окислительный стресс, программированная гибель клетки

THE MECHANISMS OF MITOCHONDRIA PARTICIPATION IN DEVELOPMENT OF DIFFERENT PATHOLOGIC PROCESSES ASSOCIATED WITH ISCHEMIA AND REPERFUSION

N.P. Sudakov¹, S.B. Nikiforov¹, Yu.M. Konstantinov², L.A. Yakubov³,
N.A. Novikova¹, A.N. Karamysheva¹

¹ SC RRS ESSC SB RAMS, Irkutsk

² Siberian Institute of Plant Physiology and Biochemistry SB RAS, Irkutsk

³ Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine SB RAS, Novosibirsk

In this review discussed mechanisms of mitochondrial dysfunction role in development of different pathologic processes associated with ischemia and reperfusion. It is known, that main factors of mitochondrial dysfunction development after ischemia and reperfusion are free radical processes activation, and calcium level increase in cytosol. These factors promote changes in mitochondrial membranes lipid composition, decrease of respiratory complexes activity and release of mitochondrial tanatogenic factors to cytosol. The main consequence of these events is ATP level decrease, reactive oxygen species generation and programmed cell death activation. Finally, all this processes contribute to development of different disturbances in target tissues and organs after ischemia and reperfusion.

Key words: mitochondria, ishaemia/reperfusion, energy deficiency, oxidative stress, programmed cell death

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время известно, что ишемия и реперфузия являются ключевым событием в развитии функциональных и морфологических нарушений при инсультах и инфарктах, постреанимационной болезни, сопровождаются многими хирургические вмешательства, в особенности трансплантацию солидных органов. К одному из основных механизмов развития повреждений в тканях и органах после воздействия ишемии и реперфузии относят дисфункцию митохондрий [10]. Показано, что нарушение функций этих органелл оказывает многогранный эффект на внутриклеточные процессы: способствует развитию дефицита энергии, окислительного стресса, активизирует механизмы программированной гибели клетки [14]. В этой связи митохондрии рассматриваются в качестве одного из перспективных объектов цитопротекции

при разработке технологий защиты органов и тканей от ишемических повреждений и коррекции их последствий. Таким образом, понимание молекулярных механизмов формирования митохондриальной дисфункции в условиях ишемии и реперфузии, а также ее воздействия на клетки открывает новые перспективы для разработки способов профилактики и лечения последствий ишемических повреждений органов и тканей.

Основные механизмы развития структурных и функциональных нарушений в тканях под влиянием митохондриальной дисфункции

На сегодняшний день не вызывает сомнений высокая значимость митохондрий в жизнедеятельности эукариотических клеток. Доминирующая роль этих органелл в продукции АТФ, реализации процессов программированной гибели клетки, участие в генерации активных форм кислорода и де-

понировании ионов кальция предопределяет участие нарушений митохондриальных функций в развитии многих патологических процессов. В настоящее время известно, что основными проявлениями митохондриальной дисфункции являются снижение уровня АТФ в клетке, активизация механизмов гибели клетки и продукция митохондриями активных форм кислорода (АФК).

В настоящее время влияние нарушения синтеза АТФ в митохондриях на функциональную активность клеток и тканей изучено в наибольшей степени. Установлено, что при уменьшении содержания в клетке АТФ на 10–20 % снижается активность всех энергозависимых процессов на 70–80 %. К эффектам недостаточного количества АТФ можно отнести подавление анаболических процессов, нарушение работы ионных насосов и, соответственно, ионного гомеостаза в клетке, угнетение функций цитоскелета [1].

Угнетение процессов образования энергии в митохондриях сопровождается ослаблением в окисления липидов, следствием чего является нарушение липидного гомеостаза в клетке и накопление ацил-СоА-тиоэфиров, ацил-карнитинов, церамидов и триглицеридов, обладающих потенциальной токсичностью для клетки. Исключение составляют митохондрии нервной ткани, биохимическая особенность которых состоит в отсутствии способности осуществлять β -окисление липидов [8].

Интересной является возможность ингибирования клиренса внеклеточного глутамата под воздействием нарушения функций митохондрий нейронов и глиальных клеток. Считается, что основным механизмом этого процесса является развитие дефицита энергии, ацидоза и окислительная модификация цистеиновых остатков глутаматных транспортеров [4].

Известно, что в процессе функционирования дыхательной цепи митохондрий происходит образование незначительных количеств супероксидного радикала ($O^{\cdot -}_2$), являющегося побочным продуктом дыхательных комплексов. В функционально-полноценных митохондриях действие митохондриальной антиоксидантной системы, включающей глутатион, тиоредоксин-2, глутатион-пероксидазу, фосфолипид-гидропероксид-глутатион-пероксидазу и Mn-супероксиддисмутазу, предотвращает повреждение митохондриальных структур активными формами кислорода [2]. При нарушении переноса электронов между компонентами дыхательной цепи, генерация митохондриями $O^{\cdot -}_2$ существенно усиливается. Недостаточность функций митохондриальной антиоксидантной системы в этом случае будет способствовать развитию окислительного стресса, активизации самоподдерживающихся процессов перекисного окисления липидов, окислительным повреждением белков и нуклеиновых кислот. В конечном итоге эти события приводят к снижению функций клетки, накоплению мутаций в митохондриальной и ядерной ДНК. В свою очередь по-

вреждение митохондриальных генов способствует нарушению процесса переноса электронов в дыхательной цепи, результатом чего является дополнительное усиление продукции свободных радикалов в митохондриях [14].

На сегодняшний день показано, что образуемые митохондриями активные формы кислорода принимают участие в передаче внутриклеточных сигналов рецепторов для эндотелина, TGF- β 1, PDGF, AT-II, FGF-2 и др. Активные формы кислорода также способны изменять активность различных транскрипционных факторов, включая NF- κ B, AP-1, проапоптотического белка p66^{Shc}. В целом повышение продукции АФК, воздействуя на рассмотренные выше внутриклеточные сигнальные механизмы, может способствовать активизации в ткани воспалительного процесса, развитию гипертрофических и фиброзных изменений. Считается, что избыточный уровень АФК может также способствовать уменьшению сократительной активности кардиомиоцитов и кальциевой чувствительности миофиламентов, вследствие нарушения в миокарде ионообменных процессов, за счет повреждения клеточных мембран и ионных каналов [6].

В настоящее время известно, что митохондрии играют центральную роль в реализации всех трех типов запрограммированной клеточной гибели (ПГК): апоптоза, аутофагии и некрозоподобной ПГК [7]. Установлено, что в своем межмембранном пространстве митохондрий локализованы белки, принимающие участие в реализации запрограммированной гибели клетки после высвобождения их в цитоплазму. Среди таких белков есть неактивные предшественники каспаз (прокаспазы-2, -3, -9) — ферментов, принимающих непосредственное участие в реализации танатогенной программы, ингибиторы белков, блокирующих апоптоз (Smac/DIABLO, Omni/HtrA2) и непосредственные индукторы программы клеточной гибели: цитохром С, активирующий каспазы, эндонуклеаза G и AIF, инициирующие клеточную гибель по независимому от каспаз механизму [11]. Механизмы выхода проапоптотических белков из митохондрий являются предметом активных дискуссий. Сегодня основным механизмом этого процесса признается формирование митохондриальных апоптотических пор и пор повышенной проницаемости (PTP — permeability transition pores) [7]. Высвобождение проапоптотических факторов из митохондрий находится под жестким контролем различных внутриклеточных сигнальных систем, одни из которых способны активировать, а другие — предотвращать реализацию танатогенной программы в клетке. Ключевая роль в регуляции процесса образования пор в митохондриях отводится белкам семейства Bcl-2, среди которых различают проапоптотические (Bax, Bak, Bcl-2, Bcl-x_L, Bcl-x_S, Bcl-2L1, Bcl-2L2, Bcl-2L3, Bcl-2L4, Bcl-2L5, Bcl-2L6, Bcl-2L7, Bcl-2L8, Bcl-2L9, Bcl-2L10, Bcl-2L11, Bcl-2L12, Bcl-2L13, Bcl-2L14, Bcl-2L15, Bcl-2L16, Bcl-2L17, Bcl-2L18, Bcl-2L19, Bcl-2L20, Bcl-2L21, Bcl-2L22, Bcl-2L23, Bcl-2L24, Bcl-2L25, Bcl-2L26, Bcl-2L27, Bcl-2L28, Bcl-2L29, Bcl-2L30, Bcl-2L31, Bcl-2L32, Bcl-2L33, Bcl-2L34, Bcl-2L35, Bcl-2L36, Bcl-2L37, Bcl-2L38, Bcl-2L39, Bcl-2L40, Bcl-2L41, Bcl-2L42, Bcl-2L43, Bcl-2L44, Bcl-2L45, Bcl-2L46, Bcl-2L47, Bcl-2L48, Bcl-2L49, Bcl-2L50, Bcl-2L51, Bcl-2L52, Bcl-2L53, Bcl-2L54, Bcl-2L55, Bcl-2L56, Bcl-2L57, Bcl-2L58, Bcl-2L59, Bcl-2L60, Bcl-2L61, Bcl-2L62, Bcl-2L63, Bcl-2L64, Bcl-2L65, Bcl-2L66, Bcl-2L67, Bcl-2L68, Bcl-2L69, Bcl-2L70, Bcl-2L71, Bcl-2L72, Bcl-2L73, Bcl-2L74, Bcl-2L75, Bcl-2L76, Bcl-2L77, Bcl-2L78, Bcl-2L79, Bcl-2L80, Bcl-2L81, Bcl-2L82, Bcl-2L83, Bcl-2L84, Bcl-2L85, Bcl-2L86, Bcl-2L87, Bcl-2L88, Bcl-2L89, Bcl-2L90, Bcl-2L91, Bcl-2L92, Bcl-2L93, Bcl-2L94, Bcl-2L95, Bcl-2L96, Bcl-2L97, Bcl-2L98, Bcl-2L99, Bcl-2L100) и антиапоптотические белки (Bcl-2, Bcl-x_L, Bcl-w, Mcl-1, Bcl-B). Большим значением в регуляции проницаемости митохондриальных мембран облада-

ют цитоплазматические ионы Ca^{2+} и свободные радикалы [11].

Предполагается, что митохондрии играют ключевую роль в выборе клеткой пути реализации запрограммированной гибели. Данные различных исследователей свидетельствуют, что активизация механизмов той или иной формы ПГК может определяться количеством открытых пор в митохондриях. В том случае, если РТ-поры формируются в нескольких митохондриях, в клетке активируется процесс аутофагии. Когда РТ-поры открываются у большего числа митохондрий, в клетке инициируется апоптоз, что, вероятно, является следствием увеличения в цитоплазме количества цитохрома С и АIF. Наконец, когда в клетке практически во всех митохондриях открываются РТ-поры, происходит разобщение окисления и фосфорилирования и интенсивный гидролиз АТФ митохондриальной АТФ-азой, активизируются механизмы некрозоподобной клеточной гибели [7]. Существует мнение, что минимальное количество открытых пор принципиально не влияет на процесс клеточной гибели, при большем количестве открытых пор возможна инициация апоптоза, при генерализованном открытии митохондриальных пор реализуется процесс некроза [13]. Большое значение в «выборе» между реализацией апоптоза и некрозоподобной ПГК имеет уровень продукции АТФ в митохондриях. Известно, что при низком уровне АТФ в клетке протекает процесс запрограммированной гибели клетки по механизму некроза, достаточное энергообеспечение клетки способствует прохождению ПГК по механизму апоптоза [12]. Предполагается, что выбор пути клеточной гибели по механизму апоптоза, или некроза от концентрации ионов кальция в цитозоле. При этом незначительное возрастание уровня ионов кальция в цитозоле приводит к развитию апоптоза, в то время как существенное возрастание их концентрации индуцирует некроз. Механизмом этого процесса является возможная зависимость количества формируемых митохондриальных пор от концентрации ионов Ca^{2+} в цитозоле, а также активация Ca^{2+} -зависимых протеаз, фосфолипаз и нуклеаз, приводящих к разрушению внутриклеточных структур и реализации ПГК по механизму некроза. Дополнительным механизмом может быть активация Ca^{2+} -зависимой АТФазы митохондрий, способствующей истощению запасов АТФ в клетке [15].

В настоящее время показано, что одной из основных причин развития различных нарушений в тканях после ишемии и реперфузии является опосредованная митохондриальной дисфункцией активизация процессов гибели клеток. В научной литературе описываются процессы гибели клеток в условиях ишемии и реперфузии по механизму апоптоза и некроза. Существуют наблюдения индукции в условиях гипоксии и ацидоза атипичной формы гибели кардиомиоцитов, совмещающей признаки апоптоза и некроза [10]. Несмотря на то, что процесс аутофагии наиболее характерен для

нейродегенеративных заболеваний, упоминания относительно активизации этого механизма клеточной гибели в условиях окислительного стресса, позволяют предположить о возможности его реализации при ишемии и реперфузии. По всей видимости, преобладание той или иной формы ПГК определяется степенью повреждающего воздействия и различными индивидуальными особенностями клеток.

Считается, что нарушение функционирования митохондрий в качестве кальциевого депо может послужить причиной развития кальциноза в тканях. Экспериментальные наблюдения В.С. Акатова и соавт. (2006 г.) свидетельствуют, что в митохондриях осуществляется инициация кальциноза в трансплантатах клапанов сердца и сосудов [3].

Резюмируя вышеизложенное, митохондрии обладают исключительной ролью как в поддержании жизнедеятельности клетки, так и высоким разрушающим потенциалом. Нарушение любой из функций митохондрий — энергетической, танатогенной, или активизация продукции ими свободных радикалов может послужить причиной развития функциональных и морфологических нарушений в различных тканях и органах.

Факторы развития митохондриальной дисфункции в условиях ишемии и реперфузии

Считается, что ключевым событием при развитии митохондриальной дисфункции после гипоксии/реоксигенации является увеличение продукции митохондриями активных форм кислорода. К основным причинам формирования дисфункции митохондрий относят перегрузку дыхательной цепи электронами в условиях гипоксии, снижение активности цитохромоксидазы и Мп-супероксиддисмутазы. Ингибирование цитохромоксидазы, при последующей реперфузии, способствует нарушению процесса передачи электронов на конечный акцептор в дыхательной цепи — кислород, что приводит к увеличению продукции супероксидного радикала дыхательными комплексами. Показано, что в условиях ишемии происходит истощение митохондриального пула восстановленного глутатиона, следствием чего является снижение устойчивости ключевых митохондриальных ферментов к окислительным повреждениям [10].

Наблюдаются изменения в липидном составе мембран митохондрий: снижается уровень фосфолипидов, в частности, кардиолипина, и накапливаются свободные жирные кислоты и лизофосфатиды. Истощение и окислительная модификация митохондриального пула кардиолипина способствует мобилизации цитохрома С в межмембранном пространстве, что существенно облегчает его выход в цитоплазму после открытия митохондриальных пор. Установлено, что изменения в липидном составе мембран митохондрий приводят к нарушениям функционирования мембранных ферментов митохондрий. Увеличение содержания свободных жирных кислот во внутренней митохондриальной мембране способствует разобщению

нию процессов окисления и фосфорилирования, что приводит к подавлению синтеза АТФ [9].

Еще одним из механизмов развития митохондриальной дисфункции является накопление повреждений в митохондриальном геноме и истощение пула митохондриальной ДНК, что в конечном итоге приводит к образованию дефектных форм митохондриальных белков [10].

Основным следствием этих процессов является нарушение функционирования дыхательной цепи, ослабление антиоксидантной защиты и мобилизация цитохрома С в межмембранном пространстве, что после реоксигенации превращает митохондрии в источник свободных радикалов, снижает их способность синтезировать АТФ и увеличивает чувствительность митохондрий к танатогенным сигналам.

Существенное влияние на митохондрии оказывает возрастание цитоплазматического уровня ионов кальция вследствие нарушения ионного гомеостаза клетки. Показано, что увеличение концентрации ионов кальция в цитоплазме способствует индукции высвобождения танатогенных факторов из митохондрий, инициирует процессы липолиза в митохондриальных мембранах и нарушает функционирование дыхательных комплексов. Установлено, что ионы Ca^{2+} активируют белки, способствующие формированию митохондриальных каналов: Bax и Bid, за счет активизации кальпаинов, а также Bad и Bik, посредством активации кальцинейрина. Перемещение избыточного количества ионов кальция в матрикс митохондрий ионов Ca^{2+} может привести к открытию РТР. Еще один из известных механизмов влияния избыточной концентрации ионов Ca^{2+} на митохондриальные структуры заключается в повреждении митохондриальной мембраны вследствие активации фосфолипазы A_2 . Показана возможность стимуляции ионами Ca^{2+} окислительного стресса в клетке за счет активизации кальций-чувствительной изоформы нитросинтазы [15]. Известно, что при инсульте развитию нейротоксических процессов в пораженном участке мозга способствует неконтролируемое увеличение концентрации во внеклеточном пространстве таких нейромедиаторов, как глутамин и дофамин. Показано, что избыточный глутамин индуцирует нерегулируемое поступление ионов Ca^{2+} в цитозоль, что способствует митохондриальной дисфункции [4].

Дополнительным фактором повреждения митохондрий является «ответ на нарушение нативной структуры белков» (unfolded protein response — UPR), активизирующийся в условиях гипоксии. В настоящее время показано, что эндоплазматический ретикулум (ЭР), находящийся в состоянии стресса, опосредованного UPR, может способствовать развитию дегенеративных изменений в митохондриях за счет высвобождения в цитоплазму из ЭР ионов кальция, и ассоциированного с мембраной ЭР белка Ire1 [15].

На сегодняшний день известно, что нарушение функций митохондрий возможно посредством ак-

тивации транскрипционного фактора, индуцируемого гипоксией HIF-1, способствующего увеличению экспрессии проапоптотического белка BNip3. Установлено, что BNip3 индуцирует быстрое открытие РТР, приводя к снижению митохондриального потенциала и увеличению продукции АФК [5].

Таким образом, ишемия и реперфузия оказывает мультифакторное действие на митохондриальные структуры. При этом наблюдаются изменения в липидном спектре мембран митохондрий, подавление активности дыхательных комплексов и высвобождение в цитоплазму танатогенных митохондриальных факторов. Следствием этих процессов является формирование дисфункции клеток и активизация процессов их гибели, что в конечном итоге способствует развитию различных нарушений в органах-мишенях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Резюмируя вышеизложенное, в условиях ишемии и реперфузии в митохондриях развиваются нарушения, охватывающие практически все системы этих органелл: липидный бислой мембран, белковые комплексы, систему антиоксидантной защиты, митохондриальную ДНК. Это приводит к угнетению образования энергии, активизации продукции супероксидного радикала и индукции высвобождения в цитоплазму митохондриальных танатогенных факторов.

Интересным является феномен сенситизации митохондрий к действию различных танатогенных стимулов, к основным механизмам которого относят ослабление антиоксидантной системы (включая снижение активности антиоксидантных ферментов митохондрий и истощение пула митохондриальных антиоксидантов), изменения в липидном спектре мембран митохондрий (уменьшение концентрации и окислительная модификация фосфолипидов, в частности, кардиолипина). Возможным фактором сенситизации митохондрий является также накопление под воздействием окислительного стресса различных нарушений в митохондриальной ДНК, которые могут накапливаться в митохондриальном геноме до определенного «порогового уровня», существенно не влияя на функционирование митохондрий. Преодоление этого «порогового уровня» приводит к различным функциональным и структурным дефектам митохондрий. В этой связи можно предположить, что постепенное накопление повреждений в мтДНК в тканях создает предпосылки для развития в них различных нарушений после достижения количества повреждений в мтДНК определенного «порогового уровня». Предсуществующий уровень нарушений в мтДНК может определять локализацию и выраженность нарушений в тканях после воздействия факторов ишемии и реперфузии.

Актуальным является вопрос относительно возможности защиты митохондриальных структур в условиях ишемии/реперфузии и обратимо-

сти описанных выше нарушений в митохондриях. В настоящее время с целью протекции митохондрий предлагаются различные стратегии preconditionирования, модулирующие дыхание митохондрий, продукцию АТФ, транспорт ионов и генерацию АФК. Безусловно, дальнейшее изучение механизмов повреждения митохондрий и участия их в развитии внутриклеточных повреждений должно способствовать созданию новых оригинальных биомедицинских технологий профилактики и коррекции различных патологических процессов, ассоциированных с ишемией и реперфузией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лукьянова Л.Д. Дизрегуляция аэробного энергетического обмена — типовой патологический процесс / Л.Д. Лукьянова // В кн.: Дизрегуляторная патология. — М.: Медицина, 2002. — С. 188—215.
2. Митохондриальные антиоксиданты тиоредоксин-2 и Mn-супероксиддисмутаза вовлекаются в механизмы гипоксической толерантности мозга / М.О. Самойлов, Е.А. Рыбникова, Е.И. Тюлькова и др. // Докл. АН. — 2002. — Т. 387, № 3. — С. 414—417.
3. Участие митохондрий в инициации кальциноза в трансплантатах клапанов сердца и сосудов / В.С. Акатов, Н.И. Рындина, Р.М. Муратов и др. // Докл. АН. — 2006. — Т. 406, № 6. — С. 832—834.
4. Camacho A. Role of glutamate transporters in the clearance and release of glutamate during ischemia and its relation to neuronal death / A. Camacho, L. Massieu // Arch. Med. Res. — 2006. — Vol. 37. — P. 11—18.
5. Crow M.T. Hypoxia, BNip3 Proteins, and the Mitochondrial Death Pathway in Cardiomyocytes / M.T. Crow // Circ. Res. — 2002. — Vol. 91. — P. 183—185.
6. Giordano F.J. Oxygen, oxidative stress, hypoxia, and heart failure / F.J. Giordano // J. Clin. Invest. — 2005. — Vol. 115. — P. 500—508.
7. Guimaraes C.A. Programmed cell death: apoptosis and alternative deathstyles / C.A. Guimaraes, R. Linden // Eur. J. Biochem. — 2004. — Vol. 217. — P. 1638—1650.
8. Huss J.D. Mitochondrial energy metabolism in heart failure: a question of balance / J.D. Huss, D.P. Kelly // J. Clin. Invest. — 2005. — Vol. 115. — P. 547—555.
9. Ischemia, rather than reperfusion, inhibits respiration through cytochrome oxidase in the isolated, perfused rabbit heart: role of cardiolipin / E.J. Lesnefsky, Q. Chen, T.J. Slabe et al. // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. — 2004. — Vol. 287. — P. H258—H267.
10. Li C. Reactive species mechanisms of cellular hypoxia-reoxygenation injury / C. Li, R.M. Jackson // Am. J. Physiol. Cell Physiol. — 2002. — Vol. 282. — P. C227—C241.
11. Mayer B. Mitochondrial regulation of apoptosis / B. Mayer, R. Oberbauer // News Physiol. Sci. — 2003. — Vol. 18. — P. 89—94.
12. Mitochondrio-nuclear translocation of AIF in apoptosis and necrosis / E. Daugas, S.A. Susin, N. Zamzami et al. // FASEB J. — 2000. — Vol. 14. — P. 729—739.
13. Role of the mitochondrial permeability transition in myocardial disease / J.N. Weiss, P. Korge, H.M. Honda, P. Ping // Circ. Res. — 2003. — Vol. 93. — P. 292—301.
14. Skulachev V.P. Programmed death phenomena: from organelle to organism / V.P. Skulachev // Ann. N. Y. Acad. Sci. — 2002. — Vol. 959. — P. 214—237.
15. Xu C. Endoplasmic reticulum stress: cell life and death decisions / C. Xu, B. Bailly-Maitre, J.C. Reed // J. Clin. Invest. — 2005. — Vol. 115. — P. 2656—2664.