

УДК 616-092:612.085.2:612.741

МЕХАНИЗМЫ АДАПТАЦИОННЫХ ИЗМЕНЕНИЙ ДЫХАТЕЛЬНЫХ МЫШЦ МЫШИ В УСЛОВИЯХ АЛЛЕРГИЧЕСКОЙ ПЕРЕСТРОЙКИ

Фархутдинов А.М., Галявеева А.Р., Теплов А.Ю.

ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет», Казань,
e-mail: Alikteplov@mail.ru

Поперечнополосатые мышцы в условиях белковой сенсибилизации (БС) изменяют силу сокращения *in vitro* на агонист карбахолин и содержание малонового диальдегида (МДА). В работе проводилось сравнение этих показателей на изолированной полоске дыхательной мышцы – «смешанной» *m. diaphragma* и «быстрой» двигательной мышцы – *m. extensor digitorum longus* (*m. EDL*) мыши. У *m. diaphragma* в условиях БС наблюдается корреляция обоих показателей, что происходит по причине как возрастания чувствительности постсинаптической мембраны мышечных волокон (МВ) к ацетилхолину, так и динамикой последующих этапов системы ЭМС. У *m. EDL*, в отличие от *m. diaphragma* в условиях БС уменьшается сила сокращения и не изменяется уровень МДА. Пластичность и дыхательных, и двигательных мышц сенсибилизированных животных определяется работой элементов механизма ЭМС, локализованных как на мембране, так и в цитоплазме МВ. Мы предполагаем, что одним из механизмов обнаруженной пластичности являются процессы, обеспечиваемые динамикой как вне-, так и внутриклеточной АТФ. Изменение содержания диальдегида в поперечнополосатой мышце сенсибилизированных мышей может быть причиной морфофункциональных сдвигов как на мембране МВ, так и ее влиянием на элементы системы внутриклеточных посредников в цитоплазме. Наблюдаемая динамика изученных свойств является проявлением адаптационных механизмов в условиях развивающейся аллергии, чей вклад в их работу у различных МВ дыхательной и двигательной мышц неоднозначен.

Ключевые слова: скелетная мышца, *m. diaphragma*, *m. extensor digitorum longus*, сократительные свойства, белковая сенсибилизация, малоновый диальдегид

MECHANISMS OF ADAPTATION CHANGES OF THE MOUSE RESPIRATORY MUSCLE IN THE CONDITIONS OF ALLERGIC RESTRUCTURING

Farkhutdinov A.M., Galyaveeva A.R., Teplov A.Yu.

Kazan State Medical University, Kazan, e-mail: Alikteplov@mail.ru

The striated muscles in the conditions of protein sensitization (BS) change the *in vitro* contraction force to the carbachol agonist and malonic dialdehyde (MDA) content. In the work, these indicators were compared on an isolated band of the respiratory muscle – «mixed» *m. diaphragma* and «fast» motor muscle – *m. extensor digitorum longus* (*m. EDL*) mouse. In *m. diaphragma*, the correlation of both indices is observed in the BS, which is due to both an increase in the sensitivity of the postsynaptic membrane of muscle fibers (MB) to acetylcholine, and the dynamics of subsequent stages of the EMC system. In *m. EDL*, in contrast to *m. diaphragma* in the conditions of the BS, the contraction force decreases and the MDA level does not change. The plasticity of both the respiratory and motor muscles of sensitized animals is determined by the operation of the elements of the EMC mechanism localized both on the membrane and in the cytoplasm of the MB. We assume that one of the mechanisms of detected plasticity is the processes provided by the dynamics of both extracellular and intracellular ATP. The change in the content of dialdehyde in the striated muscle of sensitized mice can cause morphofunctional shifts on both the CF membrane and its effect on the elements of the system of intracellular mediators in the cytoplasm. The observed dynamics of the studied properties is a manifestation of adaptive mechanisms in the conditions of developing allergy, whose contribution to their work in different MV respiratory and motor muscles is ambiguous.

Keywords: skeletal muscle, *m. diaphragma*, *m. extensor digitorum longus*, contractile properties, protein sensitization, malondialdehyde

Достоверно известно, что большинство участников олимпийских команд по биатлону и лыжам из стран Скандинавии являются астматиками. В условиях внешней нагрузки дыхательная поперечнополосатая мускулатура начинает работать у них интенсивнее для компенсации гипоксии, которая возникает вследствие обструкции дыхательных путей [1, 2].

В работах А.Ю. Теплова и соавторов [3–5] было показано, что в условиях развивающейся аллергии (в частности – при белковой сенсибилизации (БС)) сократительные свойства скелетных мышц (СМ) существенно изменяются. Для различных мышц

(«быстрых» и «медленных») наблюдается разносторонняя направленность, определяемая их природой. Обнаруженная динамика носит адаптационный характер.

Установлено, что одним из механизмов, обеспечивающих проявление адаптации, является изменение возбудимости рецепторов к ацетилхолину (Ах) постсинаптической мембраны [6]. А именно – влияние АТФ как одного из кофакторов синаптической передачи посредством механизмов десенситизации последних, то есть изменения их чувствительности к агонисту – Ах.

Анализ полученных результатов свидетельствует, что обнаруженный механизм

адаптации поперечнополосатых мышц к условиям аллергии не является единственным. Очевидно, что изменения способны затрагивать различные участки мышцы, и мы можем предполагать динамику внутриклеточных механизмов электромеханического сопряжения (ЭМС).

Для подтверждения представленной гипотезы нами были проведены серии экспериментов на различных мышцах сенсibilизированных и контрольных мышцей *in vitro* с их сокращением на карбахолин (Кх) и КС1 [3]. Сравнение сил этих сокращений позволяет отделять синаптические процессы от механизмов ЭМС, обеспечивающих работу акто-миозиновых комплексов. Анализ результатов подтвердил справедливость высказанного ранее предположения – механизмы адаптации при аллергии работают в тканях как дыхательной, так и двигательных мышц и их динамика носит неоднозначный характер.

Системы про- и антиоксидантного равновесия являются одним из способов поддержания постоянства гомеостаза в организме. Мы предположили, что определенные элементы вышеперечисленных систем должны участвовать в реализации обнаруженных изменений. В настоящей работе представлены данные по изучению содержания конечного продукта работы этих систем – малонового диальдегида (МДА) как в плазме крови, так и в тканях дыхательной и двигательной мышц сенсibilизированных и контрольных мышцей.

Цель исследования: изучить способность БС определять динамику:

- 1) силы сокращения на Кх у «смешанной» – *m. diaphragma* и «быстрой» – *m. EDL* мышц мышцы;
- 2) количества МДА в тканях этих мышц;
- 3) количества МДА в сыворотке крови.

Материалы и методы исследования

Мыши массой тела 17–22 г подвергались сенсibilизации овалбумином (ОА) [7], в эксперимент животные забирались на пике сенсibilизации. Содержание малонового диальдегида (МДА) определяли в гомогенатах мышц и сыворотки крови.

Малоновый диальдегид (МДА) исследовался в сыворотке крови и в мышцах контрольных и несенсibilизированных мышцей. В сыворотке крови МДА изучался по Т.И. Рахмановой и др. 2009 [8]. Определение МДА в мышцах осуществлялось реакцией с тиобарбитуровой кислотой (ТБК) в высокотемпературной и кислой среде. Ткань мышцы тщательно растиралась в фарфоровой ступке, будучи замороженной жидким азотом. Полученный порошок обрабатывался буферным раствором (рН 7,4) и трихлоруксусной кислотой (ТХУ), после чего центрифугировался 15 мин при 5000 об/мин в ОПН-8 («Лабтех», Россия). Супернатант после смешивания с ТБК на 10 минут помещался в кипящую водяную баню. После охлаждения

определялась оптическая плотность (на приборе СФ 103 при длине волны 532 нм против контроля на реактивы) [8].

Изучение сократительных свойств поперечнополосатой мышцей проводилось *in vitro* в условиях изометрии с помощью датчика силы. Карбахолин (Кх) – добавлялся в ванночку с мышцей в субмаксимальных концентрациях: для *m. EDL* – 7×10^{-4} М, для *m. diaphragma* – 2×10^{-4} М. Анализ сократительной функции изолированных мышцей проводился по силе сокращения, которая соотносилась с массой мышечного препарата. Животное усыплялось введением летальной дозы этаминала натрия. Полученные данные обрабатывались статистически с использованием *t*-критерия Стьюдента.

Результаты исследования и их обсуждение

Изучение сократительных свойств показало, что у «смешанной» (*m. diaphragma*) несенсibilизированной мышцей Кх в субмаксимальной концентрации вызывал сокращение мышцей силой $342,8 \pm 18,54$ мг (Рос* – $49,20 \pm 1,75$ мг/мм³). Сенсibilизация увеличивала силу сокращения до $448,29 \pm 19,16$ мг (Рос* – $58,66 \pm 3,97$ мг/мм³ ($p < 0,01$)).

«Быстрая» мышцей (*m. EDL*) показала следующую динамику: Кх в субмаксимальной концентрации вызывал сокращение мышцей несенсibilизированного животного с силой $76,6 + 6,1$ мг (Рос* – $9,94 \pm 0,39$ мг/мм³). При сенсibilизации сила ее сокращения уменьшалась до $61,92 \pm 12,42$ мг (Рос* $5,65 \pm 0,82$ мг/мм³ ($p < 0,01$)).

Биохимические исследования. Уровень содержания в сыворотке конечного молекулярного продукта перекисного окисления липидов (ПОЛ) – МДА при сенсibilизации уменьшился с $2,65 \pm 0,88$ до $1,65 \pm 0,4$ мкМ/л ($n = 8$, $p < 0,05$); в тканях мышцей изменение этого показателя было разнонаправленным: в *m. diaphragma* он уменьшился с $246,30 \pm 5,28$ мкМ/кг до $33,83 \pm 4,68$ мкМ/кг ($p < 0,001$), в *m. EDL* МДА статистически не изменился, незначительно увеличившись с $111,02 \pm 25,61$ мкМ/кг до $127,99 \pm 8,93$ мкМ/кг.

Показано, что содержание МДА в условиях БС изменяется как в сыворотке крови, так и в тканях мышцей. Подтверждением отсутствия воспалительного процесса является снижение МДА в сыворотке, который обычно повышает этот показатель [9–11], что может наблюдаться и при развитии аллергии. МДА – ключевой маркер перекисного окисления липидов при оксидативном стрессе, характеризующий в том числе и состояние внутренней среды МВ. Этот факт позволяет использовать динамику уровня свободных радикалов для демонстрации степени их повреждения.

От баланса про- и антиоксидантной систем зависит структура клеточных мембран и жизнеспособность клеток. Исходя из вышесказанного, ПОЛ является одним из факторов, обеспечивающих постоянство гомеостаза и работу механизмов ЭМС в МВ [10]. Экспериментальная модель БС позволила изучить содержание МДА на таком классическом объекте иммунологических и аллергических исследований, каким является мышь [11].

Различия в динамике содержания диальдегида у двух мышц в ходе развития процесса сенсибилизации животного к белку, обнаруженные в нашей работе, подтверждают наличие адаптационных изменений, происходящих в этих тканях в изучаемых условиях. Снижение МДА у *m. diaphragma* и неизменность этого показателя у *m. EDL* определяются различиями в возможностях реализации сократительной функции за счет их способности к адаптации.

Показано, что в условиях развивающейся аллергической реакции у обеих мышц характеристики сокращения на холиномиметик изменяются. Динамика силы сокращения у двух мышц носит разнонаправленный характер. У *m. EDL* она снижается, у *m. diaphragma* – возрастает. БС гипотетически может затрагивать в СМ различные механизмы ЭМС, включая как постсинаптическую мембрану, так и работу сократительных белков. Результаты экспериментов свидетельствуют, что адаптация осуществляется за счет участия в ее механизмах различных этапов сократительного процесса. Изменение силы, которое характеризуется процессами возбуждения мышечных клеток, носит для «быстрой» и «смешанной» мышц неоднозначный характер. При сокращении на КХ сила мышцы находится в прямой зависимости от чувствительности к холиномиметику. Очевидно, что причины обнаруженных нами изменений обеих мышц кроются как в исходных различиях площади синаптических образований [12], так и в динамике механизмов ЭМС в процессе аллергической перестройки.

Как говорилось выше, в ходе развития белковой сенсибилизации изменениям подвергается как поверхностная мембрана мышечных клеток [13], так и остальные этапы ЭМС [3, 14]. Направление динамики силы сокращения «смешанной» мышцы с одной стороны и «быстрой» с другой свидетельствует о принципиальных различиях в механизмах адаптации этих СМ в выше-названных условиях [6]. Возрастание силы сокращения на Кх у «смешанной» мышцы и снижение этого показателя у «быстрой» подтверждает, что различия в изменени-

ях при БС затрагивают, в первую очередь, процессы возбуждения в синаптическом образовании и носят для различных мышц неоднозначный характер. Разнонаправленное влияние развития аллергии на силу сокращения изучаемых мышц отражает принципиальные различия их организации, что является следствием развития адаптивных механизмов в случае возможных моторных нарушений в ходе формирования аллергической реакции. Вклад в этот процесс различных МВ неоднозначен. В качестве причины мы можем предположить как исходные различия в волоконном составе обеих мышц [12.], так и в вариантах его динамики в процессе БС. Литературные источники свидетельствуют, что *m. EDL* мышцы на 97–100% состоит из «быстрых» мышечных волокон [12]. «Смешанная» *m. diaphragma* мышца содержит лишь 88,6% быстрого миозина. Результаты экспериментов указывают на различия в чувствительности МВ к Кх и являются следствием исходной структуры исследуемых объектов [12] и механизмами его изменения в процессе алергизации. В качестве маркера окислительного стресса МДА характеризует состояние ряда белков, располагающихся как на мембране, так и в митохондриях и, по всей видимости, является причиной изменений механизмов ЭМС в двигательных и дыхательных мышцах при аллергической перестройке организма.

Для объяснения полученных результатов нами проведен литературный поиск, который показал, что у мышей в ходе развития БС в ткани сердца наблюдается изменение уровня МДА, что, в свою очередь, коррелирует с изменением АТФ-синтазы [15].

Ранее нами было показано, что у «смешанной» (*m. diaphragma*) мышцы мышца в адаптационных механизмах при БС участвует АТФ [6]. Очевидно, что в этих условиях изменение чувствительности P2 рецепторов пресинаптической мембраны мионеврального соединения обеспечивает адекватное изменение некантовой секреции ацетилхолина (Ах), которая вызывает изменение чувствительности постсинаптической мембраны к холиномиметику. В качестве объяснения этих лабораторных эффектов мы можем предположить несколько механизмов. Во-первых, рост концентрации аденозинтрифосфата в тканях, в том числе и самой мышце вызывает десенситизацию пуриновых (предположительно P2У) рецепторов пресинаптической мембраны, что снижает их чувствительность к экзогенной АТФ, поступающих в ванночку с препаратом мышцы в ходе эксперимента. У «смешанной» мышцы динамика силы сокраще-

ния на холиномиметик при внесении в среду экзогенного аденозинтрифосфата в условиях БС отличается от таковой в контроле. Вторым из возможных объяснений служит следующее. В экспериментальных моделях, используемых в приведенных исследованиях на интактном животном экзогенная АТФ при внесении ее в ванночку с препаратом мышцы устраняет некантовый выход Ах почти полностью. Для большей наглядности максимальное проявление эффекта АТФ достигается подбором концентрации и временем экспозиции вещества, в ходе чего возможности по осуществлению данного механизма почти полностью истощаются. В условиях БС эндогенная АТФ, которая уже присутствует в ткани мышцы, в результате развития аллергической реакции частично нивелирует возможности снижения некантовой секреции Ах, после чего экзогенная АТФ, которая вносится в ванночку в ходе эксперимента, не обеспечивает ожидаемого результата.

Таким образом, устойчивость к длительным внешним нагрузкам, а также и при экспериментальной аллергии у «смешанной» мышцы определяется возможностями регуляции их чувствительности к Ах, которые зависят от пуринергических (АТФ-зависимых) механизмов. Работоспособность при этом в условиях целостного организма при продолжительной физической деятельности существенно возрастает. Мы можем предположить, что похожие механизмы обеспечивают снижение утомляемости дыхательных мышц в условиях гипоксии, которая возникает при функциональной недостаточной системы внешнего дыхания обструктивного типа.

Показанная ранее роль аденозинтрифосфата (АТФ) в изменчивости сократительной функции различных СМ в условиях БС [5, 6] позволяет предположить его участие в нескольких механизмах, которые взаимно дополняют друг друга. Роль пуринов в механизмах пластичности мышц при аллергии [6] демонстрируется динамикой интенсивности секреции АТФ, которая выполняет роль кофактора синаптической передачи и определяется нами как одна из причин изменения силы сокращения изолированной мышцы на холиномиметик.

Одновременно показана роль АТФ в качестве участника развития механизмов иммунного ответа [16]. Роль АТФ в качестве регулятора некантовой секреции ацетилхолина и его участие в генерации аллергической реакции позволяет предполагать изменение концентрации внеклеточного аденозинтрифосфата как одной из причин, определяющих функциональное состояние

и дыхательной, и двигательной мышц при БС вследствие изменения возбудимости мембраны МВ. С другой стороны, способность аллергизации по-разному влиять на механизмы гомеостаза у различных мышц подтверждается корреляцией изменения силы сократительного ответа с динамикой уровня МДА. У дыхательной мышцы одновременное увеличение силы сокращения и снижение МДА является следствием как увеличения чувствительности постсинаптической мембраны к ацетилхолину, так и изменениями в иных этапах электрохимического сопряжения. Содержание МДА в ткани «смешанной» мышцы в условиях аллергизации опосредовано является причиной морфофункциональных сдвигов на мембране и в цитоплазме МВ. Адаптационные механизмы в «быстрой» мышце не связывается с уровнем МДА и снижении силы ее сокращения обеспечиваются иными путями.

Как уже говорилось, предполагаемое нами нарушение баланса систем про- и антиоксидантного равновесия в условиях БС является одной из причин обнаруженной ранее способности механизмов, определяемых влиянием аденозинтрифосфата регулировать сокращение поперечнополосатых мышц, воздействуя на их систему вторичных мессенджеров [17]. Взаимодействие этих систем является одним из способов поддержания постоянства гомеостаза в органах и тканях. Определенные элементы вышеперечисленных систем должны участвовать в реализации обнаруженных изменений. Дополнительным доказательством справедливости этого предположения является корреляция уровня МДА с активностью АТФ-синтазы, показанной на сердце мышцы [15].

Необходимо оговориться, что сердечная мышца отличается от скелетной и по выполняемым функциям, и по морфологическим характеристикам. Однако это все же поперечнополосатая мышца, и наши дальнейшие исследования, запланированные в этой области – определение динамики АТФ-синтазы различных поперечнополосатых – скелетных и дыхательных мышц сенсibilизированных и интактных мышцей как биохимическими, так и физиологическими методами.

Заключение

Таким образом, и дыхательные, и двигательные мышцы в условиях сенсibilизации демонстрируют пластичность функциональных свойств, которая определяется динамикой различных элементов механизма ЭМС. Будучи локализованными и на постсинаптической мембране, и в цитоплазме миоцитов эти механизмы обеспечивают изменение

чувствительности мембраны к холиноми- метику, что у «быстрых» и «смешанных» мышц является причиной разнонаправленной динамики силы их сокращения на агонист. Нами показана зависимость изменения сократительных свойств различных СМ в условиях сенсibilизации от состояния систем про- и антиоксидантного равновесия, ее корреляции с изменением одного из ключевых маркеров ПОЛ, каким является МДА. Сопоставление динамики силы сокращения и уровня МДА подтверждает способность БС по-разному менять внутриклеточный гомеостаз у различных СМ. В *m. diaphragm* возрастание силы сокращения совпадает со снижением МДА. Это отражает работу механизмов компенсации, определяющее как возрастание восприимчивости мышечной мембраны к холиномиметику, так и динамику последующих этапов ЭМС. Изменение содержания альдегида в условиях сенсibilизации у «смешанной» мышцы опосредовано является причиной всех перечисленных изменений в МВ. Одним из основных, на наш взгляд, являются АТФ-зависимые механизмы, которые влияя на вторичные мессенджеры способны регулировать силу сокращения поперечнополосатых мышц [5, 6, 13], что напрямую соотносится с изменениями в балансе систем про- и антиоксидантного равновесия. Данное предположение подтверждается сходством динамики малонового диальдегида с активностью такого фермента как АТФ-синтаза, которая была показана Yarian CS et al. [15] в сердечной мышце мыши. МДА как маркер окислительного стресса, определяет состояние некоторых мембранных и митохондриальных белков, что является причиной последующих изменений в динамике механизмов ЭМС в поперечнополосатых мышцах в ходе развития аллергической реакции. «Быстрая» *m. EDL* более устойчива к оксидативному стрессу. Данный эффект достигается работой механизмов компенсации и проявляется в крайне незначительных изменениях динамики факторов про- и антиоксидантного равновесия.

Выводы

Пластичность и дыхательных, и двигательных мышц в условиях развивающейся аллергии определяется изменением их функциональных свойств, которые затрагивают как мышечную мембрану, так и внутриклеточные механизмы ЭМС. Эти процессы в значительной степени зависят от баланса систем про- и антиоксидантного равновесия и по характеру описанных изменений существенно различаются у «смешанной» (*m. diaphragm*) и «быстрой» (*m. EDL*) мышц мыши.

Список литературы

1. Supinski G.S., Morris P.E., Dhar S., Callahan L.A. Diaphragm Dysfunction in Critical Illness // *Chest*. 2017 Sep 5. pii: S0012-3692(17)32675-2. DOI: 10.1016/j.chest.2017.08.1157. [Epub ahead of print] Review.
2. Supinski G.S., Alimov A.P., Wang L., Song X.H., Callahan L.A. Calcium-dependent phospholipase A2 modulates infection-induced diaphragm dysfunction // *Am. J. Physiol. Lung. Cell. Mol. Physiol.* 2016 May 15;310(10):L975-84. DOI: 10.1152/ajplung.00312.2015. Epub 2016 Mar 11.
3. Митрофанов М.С., Фархутдинов А.М., Теплов А.Ю. Пластичность «быстрых» и «медленных» скелетных мышц мыши в условиях белковой сенсibilизации. Сокращение *in vitro* на холиномиметик и KCl // *Фундаментальные исследования*. – 2014. – № 12–10. – С. 2150–2153.
4. Теплов А.Ю. Возможные механизмы влияния белковой сенсibilизации на сократительную функцию «быстрых» и «медленных» мышц мыши / А.Ю. Теплов, С.Н. Гришин, А.Л. Зефилов // *Бюл. эксперим. биологии и медицины*. – 2009. – № 5. – С. 487–492.
5. Теплов А.Ю., Фархутдинов А.М., Торшин В.И., Теплов О.В., Миннебаев М.М. Пластичность мышечной системы в условиях белковой сенсibilизации. Участие холинергических и пуринергических механизмов // *Вестник новых медицинских технологий*. – 2014. – Т. 21, № 1. – С. 6–12.
6. Teplov A. Possible mechanisms for the effect of protein sensitization on functional properties of the isolated *m. soleus* and *m. EDL* from mice / A.Y. Teplov, S.N. Grishin, A.M. Farkhutdinov et al. // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2011, V. 150, № 3, P. 295–298.
7. Методы оценки оксидативного статуса: учебно-методическое пособие для вузов / Т.И. Рахманова, Л.В. Матасова, А.В. Семенихина, О.А. Сафонова, А.В. Макеева, Т.Н. Попова. – Воронеж: Изд-во ВГУ, 2009. – 64 с.
8. Jacobson G.A., Yee K.C., Ng C.H. Elevated plasma glutathione peroxidase concentration in acute severe asthma: comparison with plasma glutathione peroxidase activity, selenium and malondialdehyde // *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 2007; 67(4):423–430.
9. Petlevski R., Zuntar I., Dodig S., Turkalj M., Cepelak I., Vojvodi J., Sicaja M., Missoni S. Malonaldehyde and erythrocyte antioxidant status in children with controlled asthma // *Coll. Antropol.* 2009 Dec; 33(4):1251–1254.
10. Romieu I., Barraza-Villarreal A., Escamilla-Nucez C., Almstrand A.C., Diaz-Sanchez D., Sly P.D., Olin A.C. Exhaled breath malondialdehyde as a marker of effect of exposure to air pollution in children with asthma // *J. Allergy. Clin. Immunol.* 2008 Apr; 121(4):903–909.
11. Гушин И.С. Экспериментальная модель для разработки и оценки способов контроля немедленной аллергии. *Патол. физиол. и эксперимент / И.С. Гушин, А.И. Зеврева, Н.Л. Богуш [и др.] // Терапия*. – 1986. – № 4. – С. 18–23.
12. Fahim M.A. Topographic comparison of neuromuscular junctions in mouse «slow» and «fast» twitch muscles / M.A. Fahim, J.A. Holley, N. Robbins // *Neuroscience*. – 1984. – № 13 (1). – P. 227–235.
13. Адо А.Д., Стомахина Н.В., Тулуевская Л.М., Федосеева В.Н. Белковые спектры и фосфолипидный состав мембран, обогащенных холинорецепторами из скелетных мышц крыс в условиях сенсibilизации // *Бюл. эксперим. биол. медицины*. – 1984. – Т. 99, № 7. – С. 84–86.
14. Tomas J.M., Garcia N., Lanuza M.A., Nadal L., Tomas M., Hurtado E., Simo A., Cilleros V. Membrane Receptor-Induced Changes of the Protein Kinases A and C Activity May Play a Leading Role in Promoting Developmental Synapse Elimination at the Neuromuscular Junction // *Front Mol Neurosci.* 2017 Aug 9;10:255. DOI: 10.3389/fnmol.2017.00255.
15. Yarian C.S., Rebrin I., Sohal R.S. Aconitase and ATP synthase are targets of malondialdehyde modification and undergo an age-related decrease in activity in mouse heart mitochondria // *Biochem Biophys Res Commun.* 2005 Apr. 29;330(1):151–156.
16. Tsai T.L., Chang S.Y., Ho C.Y., Kou Y.R. Role of ATP in the ROS-mediated laryngeal airway hyperreactivity induced by laryngeal acid-pepsin insult in anesthetized rats // *J. Appl. Physiol.* 2009 May;106(5):1584–1592.
17. Espinosa-Diez C., Miguel V., Mennerich D., Kietzmann T., Sanchez-Perez P., Cadenas S., Lamas S. Antioxidant responses and cellular adjustments to oxidative stress // *Redox Biol.* 2015 Dec;6:183–197. DOI: 10.1016/j.redox.2015.07.008.