

В.И. Капелько

УЧАСТИЕ АКТИВНЫХ ФОРМ КИСЛОРОДА В САМОРЕГУЛЯЦИИ СОКРАТИТЕЛЬНОЙ ФУНКЦИИ СЕРДЦА

ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава России, Москва, Россия

Активные формы кислорода (АФК) возможно рассматривать не только как отобранное в процессе эволюции средство борьбы с разнообразными инфекциями, но и как средства внутриклеточного и внеклеточного обмена информацией. В обзоре рассмотрены механизмы участия АФК в процессах, определяющих реакцию автоматизма и сократительной функции сердца при естественных физиологических нагрузках. При этом есть веские основания полагать, что супероксид и пероксид водорода оказывают сходное действие, в то время как эффект нитроксида существенно отличается.

Ключевые слова: миокард, ионный транспорт, автоматизм, митохондрии, миофибриллы, саркоплазматический ретикулум, гипоксия

PARTICIPATION OF REACTIVE OXYGEN SPECIES IN THE SELF-REGULATION OF CARDIAC CONTRACTILE FUNCTION

V.I. Kapelko

Russian Cardiology Research and Production Complex, Moscow, Russia

The article analyzes various mechanisms of ROS participation in the processes that determine the response of automatism and cardiac contractile function under natural short- or long-term physiological stress, and acute disturbance of energy production in cardiomyocytes. Superoxide and hydrogen peroxide are believed to have a similar effect, while the effect of nitroxide noticeably different. It was noted that increased Ca^{++} in bioplasma not only enhances the contraction of myofibrils, but at the same time accelerates the rate of ATP synthesis. Regulation of volume load on the cellular level is realized by stretching of the sarcomeres, which increases the degree of actomyosin interaction. This corresponds to increase in the number of Ca^{++} activators. Perhaps the formation of ROS in cardiomyocytes in response to stretching is a permanent and mandatory component of physiological responses that can synchronize the release of Ca^{++} from SR and modulate its magnitude. However, in pathological conditions, overproduction of ROS can trigger arrhythmogenic Ca^{++} waves. Some changes of DNA molecules under the influence of ROS may also be helpful to consolidate as a result of natural selection. Reactive oxygen species (ROS) are often considered as selected in the course of evolution as means of combating a variety of infections, but in the course of phylogeny they also were selected as a means of intracellular and extracellular exchange of information.

Key words: myocardium, ionic transport, automaticity, mitochondria, myofibrils, sarcoplasmic reticulum, hypoxia

Активные формы кислорода (АФК) принято рассматривать в качестве факторов, индуцирующих окислительный стресс. Эта роль действительно присуща АФК: благодаря ей клетки организма успешно противостоят действию различных инфекционных факторов. Однако возникновение системы АФК в процессе филогенеза обусловлено не только необходимостью усилить защитные резервы организма. Эти формы – супероксид, пероксид водорода, нитроксид – активно используются клетками в качестве вторичных мессенджеров, осуществляющих взаимодействие не только между клеточными органеллами, но и между клетками [2, 6]. Основными естественными продуцентами супероксида являются митохондрии и сарколеммальный восстановленный никотинамидадениндинуклеотид (NADH), а источниками нитроксида являются эндотелиальная и нейрональная NO-синтазы. Действие АФК на сократительную функцию миокарда зависит как от вида молекулы, так и от их концентрации. Вместе с тем похоже, что супероксид и пероксид водорода оказывают сходное действие, в то время как эффект нитроксида существенно отличается.

Функциональные системы кардиомиоцита. Сократительная функция кардиомиоцитов фактически обеспечивается взаимодействием трёх клеточных систем – системы ионного транспорта, сократитель-

ным аппаратом и митохондриями, поставляющими энергию для двух других систем. Это положение было выдвинуто достаточно давно [1] и послужило основой для плодотворного изучения их взаимодействия. Система ионного транспорта – ионные каналы сарколеммы и саркоплазматический ретикулум (СР) – поставляет ионы Ca^{++} главным образом в миофибриллы, где они активируют сокращение и затем удаляются в структуры СР, в результате возникает расслабление. Часть ионов Ca^{++} попадает в митохондрии, где Ca^{++} выступает в роли активатора некоторых ключевых ферментов цикла Кребса. В результате повышение Ca^{++} в миоплазме не только усиливает сокращение миофибрилл, но одновременно ускоряет темп синтеза АТФ. Регуляция ритма посредством активных форм кислорода и азота представляет собой механизм обратной связи, благодаря которому митохондрии и NO-синтазы способствуют поддержанию кальциевого гомеостаза в клетках.

Система энергоснабжения. Адекватное энергообеспечение сократительной функции является крайне важным для сохранения устойчивой работы сердца при разных функциональных нагрузках. Система энергоснабжения миофибрилл организована устойчиво и элегантно. Образованные в цикле Кребса молекулы АТФ подвергаются на внутренней мембра-

не митохондрий преобразованию в креатинфосфат благодаря функции фермента креатинфосфокиназы. Лишенная одной фосфорной связи молекула АТФ возвращается в цикл Кребса в виде АДФ, где вновь превращается в АТФ, а креатинфосфат легко диффундирует в цитоплазме в миофибриллы, где под влиянием другой изоформы креатинфосфокиназы отдаёт фосфорную связь молекуле АДФ. Образованные молекулы АТФ распадаются при каждом цикле взаимодействия актомиозиновых мостиков, а освобождённый креатин возвращается к митохондриям, где вновь приобретает фосфорную связь. Таким образом, креатин выполняет роль челнока, переносящего фосфорную связь через миоплазму. Сама молекула креатина значительно меньше по размеру, чем АТФ, что облегчает диффузию, к тому же молекула АТФ в цитоплазме может быть легко расщеплена многочисленными АТФ-азами. Эта элегантная схема была предложена С. Бессманом (1974) и уточнена другими авторами, в том числе отечественными [8].

Регуляция частоты сокращений. Тонкое взаимодействие существует и между системой ионного транспорта и митохондриями. Известно, что выход Ca^{++} из СР может возникать не только под влиянием деполяризации сарколеммы, но и спонтанно, как это происходит в клетках-водителях ритма. Очевидно, что система ионного транспорта не может бесконтрольно повышать уровень Ca^{++} в миоплазме, если не будет обеспечено его надёжное удаление в СР, требующее затрат АТФ. Поэтому выделение Ca^{++} в миоплазму находится под постоянным контролем митохондрий. Тиоловые группы цистеина белков СР и Ca^{++} -каналов чувствительны к редокс-регуляторам [12]. При этом и супероксид, и нитроксид, окисляя тиоловые группы, в умеренных дозах облегчают выход Ca^{++} из СР, а в повышенных дозах оказывают противоположное действие. Их эффект нейтрализуется главным образом глутатионом. В соответствии с этим находятся результаты наших опытов на изолированном сердце, в которых первоначальное применение пероксида водорода в умеренной концентрации повышало частоту сокращений, но снижало их силу. Использование конфокальной микроскопии позволило установить, что лазерная стимуляция ограниченной области кардиомиоцита сопровождалась локальным возрастанием уровня АФК в миоплазме и выходом Ca^{++} из СР [9, 17]. Регуляция ритма посредством активных форм кислорода и азота представляет собой механизм обратной связи, благодаря которому митохондрии и NO-синтазы способствуют поддержанию кальциевого гомеостаза в клетках.

Более прицельное исследование было выполнено с применением донора нитроксида – S-нитрозоглутатиона. Оказалось, что степень активации RuR2 – канала выхода Ca^{++} из СР – зависит от количества тиоловых групп цистеина, подвергающихся окислению или нитрозилированию. Модификация двух тиоловых групп уже активирует канал, четырёх – сопровождается умеренной, а одиннадцати – значительной активацией канала, в то время как увеличение степени активации ещё в 2 раза приводит к необратимой активации канала [16].

Регуляция объёмной нагрузки. Способность сердца увеличивать выброс в ответ на увеличение притока является его саморегуляторным свойством. Выражением этого является закон Старлинга, иначе называемый «законом сердца»: величина выброса из сердца всегда должна быть равна величине притока. На клеточном уровне эта связь реализуется посредством растяжения саркомеров, в результате которого увеличивается степень актомиозинового взаимодействия. Не столь давно выяснилось, что такому увеличению соответствует и увеличение количества активирующего Ca^{++} . Известно, что в покоящихся, нестимулируемых кардиомиоцитах при наличии в них флуоресцентного индикатора постоянно наблюдаются «выпрыски» (sparks), обусловленные спонтанным выходом малых порций Ca^{++} из СР. Они возникают в разных частях кардиомиоцитов, но усиливаются при растяжении, причём только в растягиваемых участках саркомеров. В лаборатории Lederer (Балтимор, США) недавно было обнаружено, что их частота не меняется ни при блокаде Ca^{++} -каналов, либо Na^{+} - Ca^{++} -обменника, ни при блокаде образования нитроксида. Но этот феномен полностью исчезает при блокаде NOX2 – встроенного в мембрану фермента, образующего супероксид с трансформацией NADH в NAD⁺ [15]. Скорость образования АФК максимальна уже сразу после начала быстрого растяжения, причём есть соответствие между степенью растяжения и величиной или скоростью образования АФК. Авторы полагают, что образование АФК в кардиомиоцитах в ответ на растяжение является постоянным и обязательным компонентом физиологической реакции, позволяющей синхронизировать выброс Ca^{++} из СР и модулировать его величину. Однако в патологических условиях избыточное образование АФК может запускать аритмогенные Ca^{++} -волны.

Наряду с этим механизмом прослежено также участие нитроксида в реализации закона Старлинга. Было известно, что нитроксид образуется так же, как и супероксид, при каждом сердечном сокращении [13]. Основой для такого сопряжения является тот факт, что обе NO-синтазы являются кальций-зависимыми. Особенность образования интроксида состоит в том, что его пик приходится на фазу ранней диастолы. При объёмной нагрузке на сердце уровень нитроксида в миокарде соответственно поднимается. Эта особенность позволяет предполагать, что нитроксид действует иначе, чем супероксид. Действительно, объёмная нагрузка требует соответствующего растяжения миокардиальных волокон, в частности саркомеров, а их растяжимость определяется состоянием титина – белка, связывающего концы миозиновых волокон с линиями Z, являющимися естественными границами саркомеров. Титин является наибольшим по массе белком кардиомиоцитов. Его пружиноподобная структура располагается в каждой половине саркомера между линиями Z и M, сжимается при укорочении саркомера, а после завершения сокращения титин распрямляется и восстанавливает прежнее расстояние между линиями Z и M, поддерживая ширину диска I. Благодаря титину изолированные кардиомиоциты, не испытывающие внешней нагрузки, распрямляются до прежней длины после сокращения. Именно титин

определяет пассивное сопротивление саркомеров при растяжении. Титин экспрессируется в двух формах – N2B и N2BA. Первая форма присутствует в скелетных мышцах и отличается повышенной упругостью. В миокарде преобладает менее упругая форма 2BA, и соотношение N2BA/N2B положительно. Превалирование формы N2BA объясняется необходимостью обеспечить растяжение саркомеров миокарда, что в скелетной мышце является излишним, так как эти мышцы не изменяют свою исходную длину. Фосфорилирование титина протеинкиназой G увеличивает податливость миокарда, а именно эта протеинкиназа активируется под влиянием цГМФ, образуемого гуанилатциклазой под влиянием нитроксида. Таким образом, повышенное образование нитроксида при увеличенном наполнении сердца способствует растяжению титина в частности и саркомера в целом.

Регуляция функции при увеличении сопротивления. Данный аспект физиологии сердца привлёк внимание ещё с момента первой публикации Г. Анрепа (1912), работавшего в лаборатории Старлинга. Он сообщил о том, что изолированное сердце в ответ на повышенное сопротивление в аорте сохраняет выброс (ударный объём) на прежнем уровне, в то время как А. Хилл уже сообщил о том, что скелетная мышца закономерно уменьшает степень укорочения при увеличении поднимаемого груза. Этот феномен долгое время оставался необъяснимым. В 1960 г. группа С. Сарноффа выполнила опыты на изолированном сердце собаки, и он назвал его гомеометрической ауторегуляцией (т. е. без изменения исходной длины) в противовес феномену гетерометрической ауторегуляции, т. е. механизму Старлинга. Эта концепция была некритически воспринята рядом отечественных учёных, но вскоре выяснилась методическая ошибка Сарноффа, посчитавшего диастолическое давление в левом желудочке адекватным показателем его объёма. Однако результаты других авторов позволили установить, что на самом деле повышение аортального сопротивления сопровождается увеличением окружности левого желудочка. Кроме того, в механизме адаптивной реакции принимают участие и другие факторы, в частности усиление коронарного кровотока. Теперь очевидно, что в результате механохимического сдвига на эндотелии активируется эндотелиальная NO-синтаза, и образуемый нитроксид или другой эндотелиальный фактор расслабления [5, 11] наряду с расслаблением сосудистой стенки действует на кардиомиоциты, способствуя увеличению податливости титина и растяжимости кардиомиоцитов.

Участие АФК в регуляции функции митохондрий. Поскольку первичные АФК образуются прежде всего благодаря прохождению кислорода по электронно-транспортной цепи, их накопление в клетке должно служить сигналом о высоком потреблении кислорода. Поэтому ингибирование митохондриального дыхания при накоплении АФК выглядит вполне оправданным. В этом плане представляют интерес прежде всего работы о роли нитроксида. В различных сериях опытов, в том числе с использованием методов генной инженерии, показано, что как экзогенный, так и эндогенный нитроксид, образующийся под влиянием брадикинина,

уменьшает поглощение кислорода сердечной мышцей, а ингибирование синтеза нитроксида сочетается с возрастанием потребления кислорода [14]. При изучении механизма этого эффекта выяснилось, что высокой чувствительностью (в диапазоне наномолярных концентраций) к нитроксиду наряду с гуанилатциклазой обладает и цитохромоксидаза – ключевой фермент электронно-транспортной цепи. При этом нитроксид конкурирует с O_2 за места связывания на молекуле фермента. Обычно концентрация O_2 превышает NO в несколько сотен раз, однако это соотношение может значительно измениться при увеличении синтеза нитроксида различными NO-синтазами или вследствие гипоксии. Наличие данного пути регуляции подтверждается также присутствием NO-синтазы непосредственно в митохондриях, причём её активность в значительной мере регулируется концентрацией Ca^{++} в цитоплазме. Таким образом, снижение концентрации кислорода при стабильной концентрации нитроксида будет сопровождаться снижением потребления кислорода. Тем самым опровергается классическая парадигма, постулирующая независимость уровня поглощения кислорода от его концентрации.

Регуляция генетического аппарата. Длительно действующая функциональная нагрузка требует соответствующего пластического обеспечения. Например, при умеренной или тяжёлой гипертонии левый желудочек должен выбрасывать прежний минутный объём против постоянно повышенного сопротивления. Естественным следствием длительного увеличения напряжения миокарда является его гипертрофия, когда увеличивается количество мышечных волокон, и нагрузка на каждую мышечную единицу возвращается к нормальной. Проблема изучения механизма такой совершенной перестройки длительное время служила предметом исследования [4]. Исследования последних декад показали, что в роли активаторов генетического аппарата выступают цитоплазматические и мембранные протеинкиназы – ГТФ-аза, MAP-киназы, протеинкиназы A и C. Следует подчеркнуть, что, помимо собственных источников активации, генетический аппарат миокардиальных клеток может воспринимать как механические, так и химические сигналы от соседних клеток. Взаимный обмен информацией между кардиомиоцитами и другими клетками обеспечивает надёжность процесса самовоспроизведения структур миокарда и длительную жизнь сердца как органа.

В свете этих данных становится очевидным, что столь активные молекулы, как АФК, не могут не участвовать в процессах пролиферации, роста и гипертрофии миокардиальных клеток. Анализ накопленных к этому времени данных показывает, что действие АФК является специфическим и определяется тем, образование какой первичной молекулы – супероксида или нитроксида – является доминирующим. Сводка и анализ различных экспериментальных данных показывает, что при гипертрофии сердца у крыс обнаружено умеренное снижение активности СОД и повышенный уровень накопления нитроксида. На кардиомиоцитах крысиных эмбрионов было установлено, что умеренное ингибирование СОД, повышающее уровень супероксида, сопровождалось ускорением синтеза

белка и роста клеток, а также снижением уровня мРНК Ca^{++} -АТФазы СР, причём ловушка АФК – тайрон – предотвращала эффект. Супероксид и пероксид водорода способны непосредственно активировать МАП-киназу клеток, с помощью которой запускается процесс активации генетического аппарата клеток, причём эта активация осуществляется лишь при условии наличия интактной цепи митохондрий [10].

Одним из естественных стимулов активации генетического аппарата эндотелиальных клеток является циклическое растяжение, действующее на клетки подобно подъёму пульсового давления в интактном сосуде. Передача сигнала осуществляется через одну из МАП-киназ, а именно ERK – киназу, регулируемую внешними стимулами. Каталаза блокирует этот сигнал, что указывает на участие пероксида водорода в этом процессе. Таким образом, повышенное образование супероксида, а также пероксида водорода стимулирует процесс гипертрофии миокарда.

В отличие от этого, многочисленные данные свидетельствуют о том, что накопление нитроксида противодействует процессу гипертрофии. Нитроксид выступает в качестве антагониста ангиотензина II не только в регуляции тонуса сосудов, но также и в регуляции гипертрофии миокарда. Непосредственное действие самого нитроксида ингибирует процессы пролиферации и миграции гладкомышечных клеток. С другой стороны, продолжительное введение ингибитора NO-синтазы (L-NAME) сопровождается подъёмом АД, развитием гипертрофии.

Таким образом, молекулы супероксида, пероксида водорода и нитроксида могут быть использованы как сигналы для цитоплазматических структур или ядра об интенсивности окислительных процессов и необходимости синтеза структур, необходимых для нормализации окислительного гомеостаза. Процесс воздействия АФК на генетический аппарат клеток может иметь значение не только для данного организма – он также может играть роль эволюционного механизма. АФК рассматривают как главный мутаген аэробных клеток, некоторые изменения молекул ДНК под влиянием АФК могут оказаться полезными и закрепиться в результате естественного отбора.

Регуляция функции при недостаточном энергообразовании. Наиболее частой причиной сниженного образования АТФ в митохондриях является гипоксия, причиной которой могут быть острая кровопотеря, резкое падение артериального давления, низкое атмосферное давление. В этих условиях включаются несколько механизмов компенсации:

1. Из-за недостаточного притока АТФ к миофибриллам некоторые актомиозиновые связи остаются неразомкнутыми, в миофибриллах возрастает концентрация АДФ. Функциональный результат этих изменений – контрактура части миофибрилл, из-за которой эти саркомеры становятся трудно растяжимыми – диастолическая упругость миокарда возрастает. Вместе с тем это состояние облегчает развитие силы при последующем притоке Ca^{++} [3].

2. При низком парциальном давлении кислорода количество образуемого супероксида повышается вследствие нарушения транспорта кислорода по элек-

тронно-транспортной цепи, а также повышенной активности ксантиноксидазы. В результате кальциевые каналы окисляются в большей степени, что уменьшает выход Ca^{++} из СР, ограничивает развитие силы.

3. Уменьшается и вход внешнего Ca^{++} , потому что открывается большее число калиевых каналов сарколеммы, ранее закрытых в условиях достаточного количества АТФ. Это снижает возбудимость сарколеммы из-за снижения калиевого градиента, что проявляется прежде всего замедлением частоты сокращений.

4. Из-за меньшей активации NO-синтазы снижается образование нитроксида, что проявляется в частности в дефосфорилировании титина. В результате этих изменений наполнение сердца затрудняется, растёт диастолическое давление, сердце сокращается реже, но сила сокращений может поддерживаться на достаточно высоком уровне из-за облегчения развития сокращения. Это состояние характеризует диастолическую дисфункцию сердца.

Регуляция межклеточного взаимодействия. Вышеприведенные результаты убедительно свидетельствуют о том, что клетки использовали в качестве механизма саморегуляции потенциально очень опасное оружие – свободные кислородные радикалы. Использование такого механизма подразумевает необходимость строгого контроля за уровнем первичных радикалов и надёжную их нейтрализацию, поскольку чрезвычайно активные вторичные радикалы OH^* , ONOO^* и LO^* служат тем оружием, которое поражает «незваных гостей». Вместе с тем из-за избытка вторичных радикалов могут поражаться и клеточные органеллы, в первую очередь митохондрии, служащие источником АФК, и запускается программа апоптоза.

В данном случае гибель клетки, не приносящая ущерба окружающим клеткам, представляется наименьшим злом, что отличает апоптоз от некроза. При некрозе разрушаются клеточные мембраны, и содержимое клетки контактирует с соседними клетками, оказывает на них токсическое действие. Так что апоптоз – это пример благородной гибели особи во спасение соседей ради выживания популяции клеток. Благодаря своей способности легко проникать через мембраны молекула H_2O_2 может выступать в роли своеобразной «чёрной метки», заранее активируя собственные клеточные меры защиты. Апоптоз, вызванный окислительным стрессом, усиливается при старении, он также представляет звено патогенеза таких хронических заболеваний, как гипертрофия сердца и её переход к недостаточности, ишемия сердца и мозга, СПИД, рак, диабет и т. д.

Значительный интерес для медицины представляет концепция В.П. Скулачёва о феноптозе, т. е. смерти организма, как о сумме накапливающихся апоптозов [7]. С этой позиции наиболее опасные болезни человечества – инфаркт, инсульт и рак – представляют зависимые от возраста механизмы феноптоза и могут рассматриваться как способ очистки популяции от больных особей. Поэтому приоритетной задачей каждого homo sapiens является повышение потенциальной мощности естественных защитных механизмов, в частности антиоксидантной системы клеток.

ЛИТЕРАТУРА
REFERENCES

1. Капелько В.И. Взаимосвязь транспорта Ca^{++} , сократительной функции и её энергообеспечения в клетках сердечной мышцы // Бюллетень Всесоюзного кардиологического научного центра АМН СССР. – 1979. – № 2. – С. 88–98.
2. Kapelko VI (1979). Interrelationship between Ca^{++} transport, contractile function and its energy supply in cardiomyocytes [Vzaimosvyaz' transporta Ca^{++} , sokratitel'noy funktsii i ee energoobespecheniya v kletkakh serdechnoy myshtsy]. *Byulleten' Vsesoyuznogo kardiologicheskogo nauchnogo tsentra AMN SSSR*, (2), 88–98.
3. Капелько В.И. Регуляторная роль кислородных радикалов в миокардиальных клетках // Российский физиологический журнал. – 2004. – № 6. – С. 681–691.
4. Kapelko VI (2004). Regulatory role of oxygen radicals in cardiomyocytes [Regulyatornaya rol' kislorodnykh radikalov v miokardial'nykh kletkakh]. *Rossiyskiy fiziologicheskii zhurnal*, (6), 681–691.
5. Капелько В.И., Векслер В.И., Новикова Н.А. Контрактура миокарда при нарушении энергообразования: механизм и значение // В кн.: Чазов Е.И., Смирнов В.Н. (ред.) Метаболизм миокарда. – М.: Наука, 1988. – С. 105–118.
6. Kapelko VI, Veksler VI, Novikova NA (1988). Myocardial contracture when energy production is disturbed: mechanism and meaning [Kontraktura miokarda pri narushenii energoobrazovaniya: mekhanizm i znachenie]. *Chazov EI, Smirnov VN (eds.). Metabolizm miokarda*, 105–118.
7. Меерсон Ф.З. Гиперфункция, гипертрофия, недостаточность сердца. – М.: Медицина, 1968. – 138 с.
8. Meerson FZ (1968). Hyperfunction, hypertrophy and cardiac insufficiency [Giperfunktsiya, gipertrofiya, nedostatochnost' serdtsa], 138.
9. Мелькумянц А.М., Балашов А.С. Механочувствительность артериального эндотелия. – М.: Триада, 2005. – 208 с.
10. Melkumyants AM, Balashov AS (2005). Mechanosensitivity of arterial endothelium [Mekhanochuvstvitel'nost' arterial'nogo endotel'ia], 208.
11. Скулачев В.П. О биохимических механизмах эволюции и роли кислорода // Биохимия. – 1998. – Т. 63, № 11. – С. 1570–1579.
12. Skulachev VP (1998). On biochemical evolution mechanisms and oxygen role [O biokhimicheskikh mekhanizmkh evolyutsii i roli kisloroda]. *Biokhimiya*, 63 (11), 1570–1579.
13. Скулачев В.П. Феноптоз: запрограммированная смерть организма // Биохимия. – 1999. – Т. 64, № 12. – С. 1679–1688.
14. Skulachev VP (1999). Phenoptosis: programmed death of organism [Fenoptoz: zaprogrammirovannaya smert' organizma]. *Biokhimiya*, 64 (12), 1679–1688.
15. Чазов Е.И., Розенштраух Л.В., Сакс В.А., Смирнов В.Н., Ундровинас А.И. Регуляция сократимости миокарда посредством влияния на внутриклеточный транспорт энергии // Патол. физиол. эксп. тер. – 1976. – № 4. – С. 7–13.
16. Chazov EI, Rosenstrauch LV, Saks VA, Smirnov VN, Undrovinas AI (1976). Control of myocardial contractility via influence on intracellular energy transport [Regulyatsiya sokratimosti miokarda posredstvom vliyaniya na vnutrikletochnyy transport energii]. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya*, (4), 7–13.
17. Шумаев К.Б., Ванин А.Ф., Лакомкин В.Л., Мох В.П., Серебрякова Л.И., Цкитишвили О.В., Тимошин А.А., Максименко А.В., Писаренко О.И., Рууге Э.К., Капелько В.И., Чазов Е.И. Участие активных форм кислорода в модуляции гипотензивного эффекта динитрозильных комплексов железа // Кардиол. вестник. – 2007. – Т. 2, № 14. – С. 31–37.
18. Shumaev KB, Vanin AF, Lakomkin VL, Mokh VP, Serebryakova LI, Tskitishvili OV, Timoshin AA, Maksimenko AV, Pisarenko OI, Ruuge EK, Kapelko VI, Chazov EI (2007). Participation of reactive oxygen species in modulation of hypotensive effect of dinitrosyl iron complexes [Uchastie aktivnykh form kisloroda v modulyatsii gipotenzivnogo effekta dinitrozil'nykh kompleksov zheleza]. *Kardiologicheskii vestnik*, 2 (14), 31–37.
19. Bogoyevitch MA, Ng DC, Court NW, Draper KA, Dhillion A, Abas L (2000). Intact mitochondrial electron transport function is essential for signalling by hydrogen peroxide in cardiac myocytes. *J. Mol. Cell. Cardiol.*, 32 (8), 1469–1480.
20. Clementi E, Brown GC, Foxwell N, Moncada S (1999). On the mechanism by which vascular endothelial cells regulate their oxygen consumption. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 96 (4), 1559–1562.
21. Györke S, Terentyev D (2008). Modulation of ryanodine receptor by luminal calcium and accessory proteins in health and cardiac disease. *Cardiovasc. Res.*, (77), 245–255.
22. Pinsky DJ, Patton S, Mesaros S, Brovkovich V, Kubaszewski E, Grunfeld S, Malinski T (1997). Mechanical transduction of nitric oxide synthesis in the beating heart. *Circ. Res.*, 81 (3), 372–379.
23. Pittis M, Zhang X, Loke KE, Mital S, Kaley G, Hintze TH (2000). Canine coronary microvessel NO production regulates oxygen consumption in eNOS knockout mouse heart. *J. Mol. Cell. Cardiol.*, 32 (7), 1141–1146.
24. Prosser BL, Khairallah RJ, Ziman AP, Ward CW, Lederer WJ (2013). X-ROS signaling in the heart and skeletal muscle: stretch-dependent local ROS regulates $[\text{Ca}^{2+}]_i$. *J. Mol. Cell. Cardiol.*, (58), 172–181.
25. Yan Y, Liu J, Wei C, Li K, Xie W, Wang Y, Cheng H (2008). Bidirectional regulation of Ca^{2+} sparks by mitochondria-derived reactive oxygen species in cardiac myocytes. *Cardiovasc. Res.*, (77), 432–441.
26. Xu L, Eu JP, Meissner G, Stamler JS (1998). Activation of the cardiac calcium release channel (ryanodine receptor) by poly-S-nitrosylation. *Science*, (279), 234–237.

Сведения об авторах
Information about the authors

Капелько Валерий Игнатьевич – доктор медицинских наук, профессор, руководитель лаборатории экспериментальной патологии сердца ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава России (121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, 15А; тел.: 8 (499) 140-93-36; e-mail: v.kapelko@cardio.ru)

Kapelko Valery Ignatyevich – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Laboratory of Experimental Heart Pathology of Russian Cardiology Research and Production Complex (121552, Moscow, 3ya Cherepkovskaya str., 15A; tel.: +7 (499) 140-93-36; e-mail: v.kapelko@cardio.ru)