

СВОБОДНЫЕ АМИНОКИСЛОТЫ И РОДСТВЕННЫЕ СОЕДИНЕНИЯ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ СЕРДЦА И СОСУДОВ: АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА, ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

Дорошенко Е.М.

*УО «Гродненский государственный медицинский университет»,
г.Гродно, Республика Беларусь*

Введение

В большинстве стран, включая Беларусь, наблюдается рост удельного веса и общего числа смертей от болезней системы кровообращения (VII класс по МКБ) и резкого увеличения смертей от заболеваний невыясненной этиологии (XVI класс). Указанные две причины смертности составляют более 60% в структуре причин смертности населения РБ и фактически определяют общую неблагоприятную динамику в состоянии здоровья населения. Глобальный характер проблемы сердечно-сосудистых заболеваний, а также хронической сердечной недостаточности (ХСН), обусловлен их высокой распространенностью и смертностью пациентов, поэтому анализ факторов, способных влиять на тяжесть проявлений и выживаемость пациентов, является актуальным, в том числе из-за необходимости совершенствования методов оценки прогноза и контроля эффективности терапии. До настоящего времени проблема эффективного выявления пациентов с высоким риском неблагоприятного исхода не решена, несмотря на большое количество способов оценки риска, предсказывающая ценность их положительного результата остается недостаточно высокой [6].

Остается невыясненным целый ряд метаболических предпосылок развития и прогрессирования патологии сердца и сосудов. Это в определенной степени может быть обусловлено ограничениями в доступности материала (тканей) при клинических исследованиях. Даже для показателей с известной диагностической информативностью часто нет достаточных данных, позволяющих говорить о механизмах и источниках (ткани, органы) метаболических нарушений.

Ранее нами были получены данные, свидетельствующие о перспективности применения анализа свободных аминокислот и родственных соединений для характеристики состояния метаболического гомеостаза при патологиях внутренних органов, в том числе сердца [1], имеется ряд работ, обосновывающих центральную роль нарушений обмена свободных аминокислот (в том числе предшественников биогенных моноаминов) при интоксикациях и зависимостях, в частности, экспериментальном алкогольном поражении ЦНС и периферических тканей [4]. Данные, полученные в этих исследованиях, позволяют предполагать, что уровни ароматических аминокислот, а также их биологически активных метаболитов, включая биогенные амины, могут отражать активность патологического процесса, эффективность лечения, причем особая роль в этом принадлежит триптофану и продуктам гидроксилазного пути его превращений. Известно, что снижение доступности триптофана и синтеза серотонина приводит к снижению

вариабельности сердечного ритма, что является неблагоприятным прогностическим признаком при сердечно-сосудистых заболеваниях [18].

Другой аспект проблемы нарушений обмена аминокислот при патологии сердца и сосудов связан с изучением роли нарушений в обмене свободных серосодержащих аминокислот, в частности, метионина и гомоцистеина, а также метаболически родственных им соединений (цистатинина, предшественников таурина), который в данном аспекте слабо изучен [1].

Изучение взаимосвязи между важнейшими метаболитами основных путей обмена триптофана, уровнями серосодержащих аминокислот и их производных, клиническими маркерами ИБС и ХСН и показателями сердечного ритма, включая риск возникновения и развития желудочковых аритмий, наличием сопутствующих депрессивных расстройств, а также уровнями других компонентов пула свободных аминокислот, до сих пор не проводилось.

Обмен триптофана и сердечно-сосудистая патология

L-триптофан – β -(3-индолил)- α -аминопропионовая кислота – незаменимая аминокислота. Серотонин – 5-гидрокситриптамин – биогенный амин из группы индолилалкиламинов. Эти вещества связаны двумя реакциями: гидроксирование триптофана с образованием 5-гидрокситриптофана и декарбоксилирование последнего до серотонина. Серотонин, помимо того, что является нейромедиатором – предшественник одного из самых мощных и доступных эндогенных антиоксидантов и регуляторов иммунной системы – мелатонина (N-ацетил-5-метокситриптамина) [19].

Триптофан является предшественником серотонина, мелатонина, бетакарболинов, кинуренина, а изменениями (нарушениями) серотонинергических функций сопровождаются заболевания сердца и сосудов, включая патологию ЦНС сосудистого генеза, интоксикации, острый и хронический стресс. Несмотря на относительную автономность пула нейромедиаторов в аминергических системах, не вызывает сомнений зависимость их синтеза от доступности и транспорта соответствующих предшественников и возможность вызывать стимуляцию либо, наоборот, торможение аминергических функций путем влияния на пул предшественников – ароматических аминокислот (прекурсорный контроль) [18]. Особенно обширные данные в этом отношении накоплены о серотонинергической системе и метаболизме триптофана, включая и основной путь его превращений в периферических тканях – кинурениновый. Имеются сведения о нейроактивных свойствах метаболитов кинуренинового пула превращений триптофана, в частности, центральных эффектах кинуреновой кислоты, образующейся в мозге, связи её центрального синтеза с формированием когнитивных нарушений у лиц, перенесших инфаркт миокарда [8].

Учитывая высокую распространённость депрессивных расстройств у пациентов, перенесших инфаркт миокарда и в целом высокую коморбидность сердечно-сосудистых заболеваний и депрессивных расстройств [18], вопросы о влиянии таких расстройств, тесно связанных со снижением

серотонинергических функций, на результаты лечения ИБС и сердечной недостаточности и необходимости коррекции обмена триптофана и серотонина требуют более подробного изучения.

По гидроксилазному пути метаболизируется лишь небольшая часть триптофана (в основном в мозге и энтерохромаффинных клетках, а также тромбоцитах); основной же его пул (до 90%) подвергается воздействию гем-содержащих ферментов: триптофан-2,3-диоксигеназы и индоламин-2,3-диоксигеназы – мощных окислителей, осуществляющих диоксигеназное (пирролазное) расщепление триптофана до N-формилкинурина (пирролазный или кинурениновый путь). Первый из указанных ферментов имеет более узкую субстратную специфичность и метаболизирует только L-триптофан и некоторые его дериваты, тогда как второй участвует в более широком круге реакций: превращает также D-триптофан, триптамин, серотонин (таким образом происходит сопряжение двух основных путей метаболизма триптофана). Дальнейшие продукты превращений триптофана по кинурениновому пути – кинуренин, антраниловая кислота, их 3-окси-производные, кинуреновая кислота и в конечном счете – хинолиновая кислота и синтезируемые из неё никотинамидные коферменты. При этом кинуренин в основном проникает в головной мозг из крови, а не синтезируется в нем, и является исходным субстратом для синтеза кинуреновой кислоты, которая через гематоэнцефалический барьер не проникает. Описанные реакции могут запустить ряд физиологических и патологических реакций, являющихся как следствием локального снижения концентрации триптофана, серотонина, так и действием продуктов кинуренинового метаболизма [8,13]. Так, высокий уровень кинуренина на периферии тормозит транспорт триптофана в мозг. Установлена отрицательная прогностическая значимость высокой активности кинуренинового пути превращений триптофана в отношении выживания после внезапной остановки сердца [8], причем в качестве наиболее значимого показателя рассматривается уровень кинуренина в крови.

В отношении триптофана и продуктов гидроксилазного пути его превращений – серотонина и мелатонина выявлена их вовлеченность в регуляцию ряда физиологических и патологических процессов в организме человека и животных. Основная роль этих продуктов вытекает из нейромедиаторной функции серотонина в ЦНС (регуляция поведенческих реакций – сна и бодрствования, пищевого и полового поведения, восприятия боли, формирования эмоциональных реакций и аффективных расстройств, состояния тревоги и депрессии, мигрень) [12,19]. Серотонинергические механизмы регуляции функции сердца опосредованы через 5-НТ₂-рецепторы, включая экспрессию последних [12]. Показан вклад деградации биогенных аминов в продукцию прооксидантов в сердце [14].

Если ранее считалось, что в сердце содержатся только парасимпатические холинергические ганглии, то последующие исследования показали, что в ганглиях сердца имеется активность тирозин-гидроксилазы, L-ДОФА-декарбоксилазы, дофамин-бета-гидроксилазы, гистидин-декарбоксилазы,

фенилэтанол-амин-N-метилтрансферазы, триптофан-гидроксилазы, т.е. они имеют также собственную катехоламинергическую активность [14].

Показано, что метаболиты триптофана L-кинуренин, 3-гидроксикинуренин, ксантуруеновая и хинолиновая кислоты в концентрации 10^{-6} – 10^{-3} моль/л вызывали брадикардию, хинолиновая и ксантуруеновая кислота в ряде случаев также кратковременную остановку сердечной деятельности. 3-гидроксиантраниловая кислота в концентрации 10^{-5} и $5 \cdot 10^{-5}$ М способствовали активации эктопических очагов (экстрасистолии и пароксизмы тахикардии), а кинуреновая кислота в концентрации 10^{-6} – 10^{-3} моль/л не оказывала влияния на электрофизиологические процессы в миокарде. Экспериментальные данные подтверждаются и клиническими наблюдениями: повышение уровня кинуренина наблюдали при брадиформе фибрилляции предсердий, синдроме слабости синусового узла, хронических атриовентрикулярных блокадах. Коррекция промежуточного обмена триптофана и нормализация концентрации кинуренина в эксперименте сопровождалась стабилизацией также и электрофизиологического состояния миокарда [13]. Таким образом, на основании приведенных данных можно предполагать, что триптофан и метаболиты кинуренинового пути его превращений принимают участие в регуляции кардиоваскулярной системы и генезе сердечных аритмий.

До последнего времени основной областью медицинского применения триптофана была патология ЦНС. Однако, в последние годы активно развиваются исследования негормональных эффектов мелатонина, в том числе его антиоксидантной и антирадикальной активности [8]. Учитывая наличие мелатонина, а также ключевого фермента его синтеза (гидроксииндол-O-метилтрансферазы – HIOMT) [19], в тромбоцитах и возможное его участие в реакциях, ассоциированных с NO-системой, его содержание, как и содержание его предшественников и самого триптофана, может отражать состояние антиоксидантной системы при дисфункции эндотелия, тромбоцитарных факторов гемостаза. Так, установлено, что мелатонин является мощным эндогенным антиоксидантом, а также регулятором иммунной системы [8].

Окислительный стресс играет важную роль в развитии и прогрессировании атеросклероза и ИБС. Известно, что эндотелий играет главную роль в поддержании сосудистого тонуса через синтез и высвобождение оксида азота (NO), который является вазодилататором. Эндотелиальная дисфункция, связанная с нарушением эндотелийзависимой дилатации, возникает вследствие повышенной активности свободных радикалов, которые нарушают синтез оксида азота.

Все вышеперечисленное позволяет предполагать вовлечение мелатонина в патогенетические механизмы заболеваний сердца и сосудов, включая и сосудистые поражения ЦНС и возможность использования уровней продуктов гидроксилазного пути обмена триптофана, включая мелатонин, для комплексной характеристики метаболических нарушений у пациентов с ИБС, в том числе при развитии ХСН.

Хроническое воспаление, как патогенетический процесс, является ключом к коронарной болезни сердца вследствие активации атеро- и тромбогенеза [17].

Теоретическими предпосылками к возможности тестирования уровня мелатонина в крови в качестве диагностически или прогностически информативного показателя является то, что содержание мелатонина в крови является величиной, относительно независимой от функционирования как центральных мелатонинсинтезирующих структур (пинеалоциты), так и основных периферических. Концентрация мелатонина в слизистой кишечника по сравнению с кровью различается на несколько порядков, но они не коррелируют между собой [9]. Кроме этого, мРНК основного фермента синтеза мелатонина 5-гидроксииндол-О-метилтрансферазы (HIOMT) обнаружена в тромбоцитах человека [9]. Возможно, этим объясняется то, что хирургическое удаление эпифиза не сказывается на уровне мелатонина в кишечнике, а введение триптофана при этом увеличивает концентрацию мелатонина в крови [9].

Известно, что появление тревожно-депрессивных расстройств у пациентов с ИБС и ХСН даже при её стабильном течении становится неблагоприятным прогностическим фактором и часто встречается у пациентов с ХСН, повышая риск внезапной сердечной смерти [8]. Так как ингибиторы обратного захвата серотонина активно применяются при депрессивных расстройствах, представляется рациональным оценить клиническую эффективность триптофана у пациентов с ХСН при наличии у них депрессивных расстройств, эмоциональной лабильности и расстройств сна, которые являются показаниями к применению триптофана как лекарственного препарата, зарегистрированного в РФ.

С 70-х годов прошлого века триптофан используется в терапии депрессии и расстройств сна [12]. Высокая распространенность депрессии среди пациентов, перенесших инфаркт миокарда (от 16 до 60%) [11] требует дополнительных исследований механизма её развития, однако вовлечение нарушенного метаболизма триптофана [6,8,12,13] в её генез весьма вероятно.

Обращает на себя внимание наличие корреляции между нарушениями липидного обмена при атеросклерозе и ИБС, с одной стороны, и транспортом аминокислот и серотониновой трансмиссией. Так, низкие уровни общего холестерина указывают на серотонинергическую гипофункцию, поскольку холестерин улучшает стабильность мембран, влияя на серотониновую трансмиссию, рецепторные системы и транспорт аминокислот [16].

Наличие связи между показателями липидного обмена и уровнем серотониновой трансмиссии, в том числе транспорта аминокислот-предшественников (триптофана) может обосновывать использование препаратов, непосредственно влияющих на обмен липидов и холестерина, в качестве дополнительного средства метаболической коррекции при ИБС с ХСН. С другой стороны, имеются наблюдения о липидснижающем эффекте одного из метаболитов пирролазного пути превращений триптофана – 3-оксиантраниловой кислоты (описаны позитивные эффекты влияния на

липидный спектр, подавления воспаления в сосудистой стенке у животных, атеропротективный ее эффект) [16].

Обмен серосодержащих аминокислот и ИБС

Метаболизм серосодержащих аминокислот тесно связан с синтезом эндогенных антиоксидантов и соединений, регулирующих редокс-состояние клетки (все соединения, содержащие SH-группы и способные образовывать дисульфиды, а также сульфиновые и сульфоновые кислоты). Кроме окислительного стресса, необходимо упомянуть о таком важном факторе риска кардиоваскулярных заболеваний как уровень общего гомоцистеина (tHcy). Установлен целый ряд неблагоприятных биологических эффектов гипергомоцистеинемии: повреждение эндотелия и эндотелиальная дисфункция [20], увеличение пролиферации гладкомышечных клеток сосудов, стресс эндоплазматического ретикулума, приводящий к нарушению биосинтеза холестерина и вызывающий апоптоз эндотелиальных клеток [20], протромботическое действие. Повышение уровня гомоцистеина в плазме крови ведет к активации тромбогенных факторов тромбоцитов, стимуляции прооксидантных факторов [2].

Известно, что гомоцистеин потенцирует серотонин-индуцируемый артериоспазм дозозависимым образом, причём, мелатонин значительно и тоже дозозависимо подавляет эффект гомоцистеина. При синтезе мелатонина донором метильной группы выступает S-аденозилметионин, что определяет значимость состояния цикла трансметилирования [2], в частности, для синтеза мелатонина и рациональность одновременного учета уровня гомоцистеина и показателей, характеризующих гидроксилазный путь обмена триптофана.

Секреция мелатонина во многом зависит от обеспеченности организма фолатом. Гипергомоцистеинемия, которая сопровождает это состояние, сама по себе является прогностическим фактором прогрессирования ИБС.

Следует отметить, что остается слабо изученным вопрос о механизмах формирования тканевого пула гомоцистеина. Представление о печени как основном источнике гомоцистеина крови не подтверждается более низким его уровнем в ткани печени, чем в плазме крови и отсутствием корреляции этих показателей в эксперименте [3], причем уровни гомоцистеина и в других исследованных тканях также были существенно ниже, чем в плазме крови.

В последние годы интенсивно рассматриваются подходы к первичной и вторичной профилактики ИБС на основании коррекции гипергомоцистеинемии как фактора риска ИБС и других способов метаболической терапии.

Неблагоприятные эффекты гипергомоцистеинемии связывают с его потенциальной эндотелиотоксичностью, снижением биодоступности оксида азота, протромбогенностью, активацией оксидантного стресса и провоспалительных факторов, окислением липопротеидов низкой плотности, повышением пролиферации гладкомышечных клеток сосудов, и, как следствие, развитием атеросклеротического процесса [2].

Высокий уровень таурина в сердечной мышце, наличие у него мембранстабилизирующих и антиоксидантных свойств, а также известные

эффекты «тотального антагониста кальция» делают актуальной комплексную оценку пула свободных серосодержащих аминокислот с учетом уровня этого соединения [29]. Однако, следует учитывать, что мощными антирадикальными эффектами обладает и его непосредственный предшественник гипотаурин, который известен как эффективный скэвенджер синглетного кислорода, в отличие от таурина, протективное действие которого в большей степени опосредовано ферментативным звеном антиоксидантной защиты [10]. Обнаружено также повышение уровня гипотаурина при экспериментальной гипергомоцистеинемии [15].

Наиболее разработанная в настоящее время теория патогенеза ИБС и ХСН недостаточно учитывает то, что обмен серосодержащих аминокислот, в частности, S-аденозилметионинзависимые реакции метилирования, также сопряжен с превращениями пуринов и пуринергическими механизмами регуляции [7]. В этих механизмах ведущая роль принадлежит аденозину [7], являющемуся продуктом трансметилирования широкого круга субстратов, включая ДНК, мембранные липиды, нейромедиаторы и способному индуцировать апоптоз эндотелиальных клеток. В то же время синтез аденозина эндотелиальными клетками может отражать уровень трансметилирования, в том числе метилирования ДНК, а уровень его предшественника – S-аденозилгомоцистеина – отражать метилирование аргининовых остатков в составе белков [7]. Это делает актуальным также оценку уровней пуринов (аденозина и инозина) для комплексной оценки состояния пула серосодержащих соединений.

Заключение

Таким образом, заболевания сердца и сосудов, в первую очередь – ИБС, сопровождающаяся развитием недостаточности кровообращения, сопровождаются рядом сдвигов в показателях пула свободных аминокислот и родственных им соединений, среди которых ведущая роль принадлежит серосодержащим и метаболически связанным с ними аминокислотам, участвующим в механизмах ответа на окислительный стресс: гомоцистеин, цистатионин, таурин и его предшественники, в том числе гипотаурин, а также глутатион. Через реакции трансметилирования многочисленных субстратов обмен серосодержащих аминокислот связан также с превращениями сигнальных молекул, в том числе пуринов, а также производных триптофана. Оба основных пути превращений триптофана – гидроксилазный и пирролазный – вовлечены в механизмы повреждения при ишемии миокарда и недостаточности кровообращения. При этом наиболее вероятны центральные механизмы эффектов метаболитов триптофана в регуляции кровообращения, которые связаны со снижением серотонинергических функций и накоплением кинуренина.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дорошенко, Е.М. Структура пула свободных аминокислот и их производных плазмы крови у пациентов с ишемической болезнью сердца и

проявлениями хронической сердечной недостаточности / Е.М. Дорошенко, В.А. Снежицкий, В.В. Лелевич // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2017. – Т. 15, № 5. – С. 551-556.

2. Наумов, А. В. Гомоцистеин. Медико-биологические проблемы / А.В. Наумов. – Минск: Профессиональные издания, 2013. – 312 с.

3. Новогородская, Я. И. Эффекты гипергомоцистеинемии на показатели пула низкомолекулярных серосодержащих соединений в печени крыс / Я. И. Новогородская, Е. М. Дорошенко, М. Н. Курбат // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2020. – Т. 19, № 2. – С. 11–16.

4. Смирнов, В.Ю. Пулы свободных аминокислот крови, периферических тканей и головного мозга при хронической интоксикации у крыс / В.Ю. Смирнов, Ю.Е. Разводовский, Е.М. Дорошенко // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2014. – № 4 (48). – С. 70–74.

5. Шейбак, В.М. Биологическая роль таурина в организме млекопитающих. / В.М. Шейбак, Л.Н. Шейбак // Медицинские новости. – 2005. – №10. – С. 15–18.

6. Bozkurt, B. Use of biomarkers in the management of heart failure / B. Bozkurt, D. Mann // Circulation. - 2003. - Vol. 107. - P.1231-1233

7. Deussen, A. Features of adenosine metabolism of mouse heart / A. Deussen, J. Weichsel, A. Pexa // Purinergic Signalling. – 2006. – V. 2. – P. 663–668.

8. Early activation of the kynurenine pathway predicts early death and long-term outcome in patients resuscitated from out-of-hospital cardiac arrest / G. Ristagno [et al.] // J. Am. Heart Assoc. – 2014. – V. 3, N.4. – P. e001094.

9. Huether, G. The contribution of extrapineal sites of melatonin synthesis to circulating melatonin levels in higher vertebrates. / G. Huether // Experientia. – V. 1993. – V. 49, N. 8. – P. 665–670.

10. Hypotaurine protection on cell damage by singlet oxygen / G Pitari, [et al] // Adv. Exp. Med. Biol. – 2000. – V. 483. – P. 157-62. – doi: 10.1007/0-306-46838-7_16

11. Prevalence of depression in survivors of acute myocardial infarction. Review of the Evidence / Brett D. Thombs [et al.] // J. Gen. Intern. Med. – 2006. – Vol. 21, №1. – P.30–38.

12. Role of serotonin 5-HT_{2A} receptors in the development of cardiac hypertrophy in response to aortic constriction in mice / O. Lairez [et al.] // J. Neural Transm. – 2013. – V. 120, N. 6. – P. 927-935.

13. Rudzit, V.K. Participation of kynurenine and its derivatives in disorders of the cardiac rhythm / V.K. Rudzit, G.O. Silenietse, I.B. Irgenson // Biull. Eksp. Biol. Med. – 1986. – Vol. 102, № 12. – P. 719-721.

14. Singh, S. Monoamine- and histamine-synthesizing enzymes and neurotransmitters within neurons of adult human cardiac ganglia / S. Singh [et al.] // Circulation. – 1999. – Vol. 99, № 3. – P. 411-419.

15. Stipanuk, M. H. Metabolism of sulfur-containing amino acids: how the body copes with excess methionine, cysteine, and sulfide / M. H. Stipanuk // The Journal of Nutrition. – 2020. – Vol. 150. – P. 2494S–2505S.

16. The tryptophan metabolite 3-hydroxyanthranilic acid lowers plasma lipids and decreases atherosclerosis in hypercholesterolaemic mice / L. Zhang [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2012. – Vol. 33, № 3. – P. 2025-2034.
17. Tjong, A.Y. Inflammation and coronary artery disease. / A.Y. Tjong, D. Brieger // *Am Heart J.* –2005. – V. 150. – P.11–18.
18. Tryptophan depletion affects heart rate variability and impulsivity in remitted depressed patients with a history of suicidal ideation / L. Booij [et al.] // *Biol. Psychiatry.* – 2006. – Vol. 60, № 5. – P. 507-514.
19. Zavodnik, I.B. Melatonin directly scavenges free radicals generated in red blood cells and a cell-free system: chemiluminescence measurements and theoretical calculations / I.B. Zavodnik, A.V. Domanski, E.A. Lapshina, [et al.] // *Life Sci.* – 2006.– V. 79, N. 4. – P. 391-400.
20. Zhang, C. Homocysteine induces programmed cell death in human vascular endothelial cell throw activation of the unfolded protein response / C. Zhang [et al.] // *J. Biol. Chem.* –2001. – Vol.276. – P. 35867–35874.

**НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ
И МОРФОЛОГИИ ИЗОЛИРОВАННЫХ МИТОХОНДРИЙ
КАРДИОМИОЦИТОВ КРЫС В ПРИСУТСТВИИ ИОНОВ КАЛЬЦИЯ.
ПРОТЕКТОРНЫЙ ЭФФЕКТ ФЛАВОНОИДА НАРИНГИНА**

**Заводник И.Б.¹, Коваленя Т.А.¹, Ильич Т.В.¹,
Кравчук Р.И.², Островская О.Б.², Климович И.И.²**

¹ УО «Гродненский государственный университет имени Янки Купалы»

² УО «Гродненский государственный медицинский университет»,
г. Гродно, Республика Беларусь

Актуальность. Ионы Ca^{2+} представляют важнейший класс вторичных мессенджеров и участвуют в регуляции основных клеточных процессов. Нарушения гомеостаза ионов Ca^{2+} в кардиомиоцитах приводят к изменениям митохондриального и клеточного метаболизма, передачи сигналов и частоты сокращений в сердечной мышце. Митохондрии кардиомиоцитов обеспечивают производство энергии в сердце и регулируют потоки ионов Ca^{2+} . Нарушения способности клеток сердца генерировать энергию или использовать энергетические субстраты и кислород приводят к дисфункциям миокарда и сердечно-сосудистым заболеваниям [16].

Недавно было показано, что митохондрии функционируют как интегрированная сеть, перемещаются вдоль микротрубочек внутри клеток и изменяют свою морфологию путем слияния и деления. Эти процессы контролируются $[\text{Ca}^{2+}]_m$ и митохондриальной ГТФазой, которая выступает как Ca^{2+} -сенсор [5]. Следует отметить, что в возбудимых клетках митохондрии локализируются вблизи потенциал-управляемых Ca^{2+} -каналов плазматической мембраны и регулируют осцилляции концентраций поступающего Ca^{2+} [15]. Скорость поглощения ионов Ca^{2+} митохондриями из цитоплазмы зависит от активности высокоселективного Ca^{2+} канала, ингибируемого рутением красным