

ЭНЕРГЕТИЧЕСКИЙ МЕТАБОЛИЗМ МИОКАРДА ПРИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ И ВОЗМОЖНОСТИ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ КОРРЕКЦИИ

Беловол А.Н., чл-кор. АМН Украины, д.мед.н., профессор, Князькова И.И., д.мед.н., кафедра внутренней медицины № 1 и клинической фармакологии Харьковского национального медицинского университета

Механизмы, приводящие к манифестации сердечной недостаточности, достаточно разнообразны. Они включают перегрузку давлением, ишемическую болезнь сердца, кардиомиопатии и дефекты генов, кодирующих белки большой группы клеточных функций, таких как сократительный аппарат, цитоскелет, межклеточный матрикс и митохондриальные белки. Эти дефекты ведут к несоответствию между способностью сердца перекачивать кровь и потребностью организма, а также ремоделированию сердца для компенсации нарушенной функции (рис.1). При сердечной недостаточности, снижение контрактильности не сопровождается сопутствующим снижением потребления энергии, что приводит к механо-энергетической разобщенности [1].

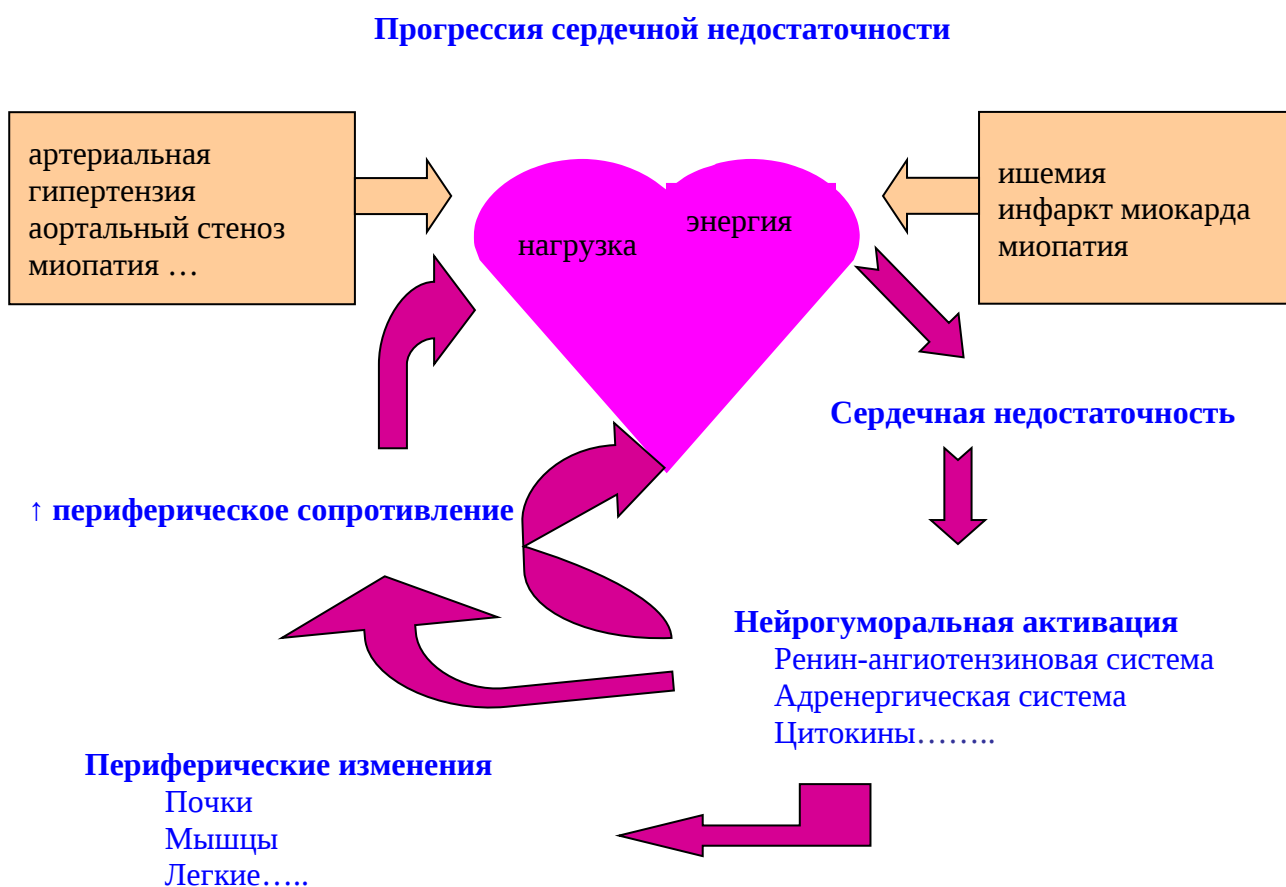


Рис.1. Прогрессия сердечной недостаточности. Несоответствие между избыточной нагрузкой на сердце и энергетическими возможностями, необходимыми для ее выполнения, может быть результатом механических и/или метаболических факторов. Дисфункция миокарда способствует нейрогуморальной активации, приводящей, в свою очередь, к повышению периферического сопротивления и индукции компенсаторного ремоделирования сердца и артерий. Увеличение периферического сосудистого сопротивления и неблагоприятного сердечно-сосудистого ремоделирования ухудшает сердечную недостаточность. Адаптировано из Ventura-Clapier R. [2].

Оптимальная клеточная биоэнергетика зависит от следующих факторов:

- адекватной доставки кислорода и субстратов к митохондриям;
- окислительной способности митохондрий;

- достаточных объемов высокоэнергетических фосфатов и соотношения креатинфосфат/АТФ;
- транспорта энергии из митохондрий к местам потребления энергии;
- адекватной локальной регуляции соотношения АТФ/АДФ близлежащими АТФазами;
- эффективной обратной связи передачи сигналов от сайтов утилизации для поддержания энергетического гомеостаза клетки.

Дефекты этих различных этапов энергетических путей сердца обнаруживаются при сердечно-сосудистых заболеваниях, в частности, при дилатационной и гипертрофической кардиомиопатии различного происхождения, нарушениях проводимости сердца и ишемической болезни сердца. При сердечной недостаточности наблюдаются изменения всех трех компонентов энергетического обмена сердца: используемого субстрата, окислительного фосфорилирования и метаболизма высокоэнергетических фосфатов (рис. 2).

Изменения метаболизма при сердечной недостаточности



Рис.2. Изменения метаболизма при сердечной недостаточности. Дефекты образования, транспорта и утилизации энергии при сердечной недостаточности. В результате наблюдается снижение продукции высокоэнергетических фосфатов и потенциала фосфорилирования, приводящие к нарушению кальциевого гомеостаза и контрактильности. Адаптировано из Ventura-Clapier R. [2].

Использование субстрата. Из-за трудностей получения образцов ткани миокарда и оценки используемого субстрата у людей, недостаточно данных о метаболизме субстрата миокарда у пациентов с сердечной недостаточностью. Кроме того, анализ данных осложняется различной этиологией синдрома сердечной недостаточности, многочисленной фармакотерапией, используемой для лечения таких пациентов, наличием сопутствующих состояний (сахарный диабет, инсулинорезистентность, ожирение), а также клинической стадией синдрома. До настоящего времени лишь в нескольких исследованиях проведен анализ потребляемых сердцем метаболических субстратов у пациентов с сердечной недостаточностью. В ряде исследований

представлена оценка уровней мРНК и экспрессии белка в сердцах пациентов с сердечной недостаточностью, эксплантированных при трансплантации. Однако имеются определенные сложности в интерпретации этих данных, в связи с недостатками надлежащей группы контроля (образцы миокарда пациентов с сердечной недостаточностью получают быстро, в то время как ткани донорских сердец, неприемлемых для трансплантации, как правило, находятся на льду до нескольких часов перед исследованием).

Утилизация субстрата может ограничивать функцию сердца при сердечной недостаточности вследствие уменьшения потребления или окисления субстрата, или обоих. В экспериментальных и клинических исследованиях установлено, что при сердечной недостаточности снижается способность преобразовывать энергию из продуктов питания в АТФ. Кроме того, возможной причиной может быть изменение относительного вклада жирных кислот (с 60 до 90%) и глюкозы (с 10 до 40%) в синтез АТФ. Вместе с тем меньше известно как изменяется используемый субстрат метаболизма миокарда при этом синдроме. В исследовании Recchia и соавт. [3], у собак с сердечной недостаточностью, индуцированной электрокардиостимуляцией, отмечено, что на ранней и умеренной стадиях сердечной недостаточности метаболизм субстрата миокарда сохраняется сравнительно нормальным, но резко переключается от жирных кислот к окислению углеводов на конечной стадии синдрома. Переключение субстрата свидетельствует о резком увеличении поглощения глюкозы и снижении потребления жирных кислот, что совпадало с чрезмерным увеличением конечного диастолического давления левого желудочка и декомпенсацией сердечной недостаточности. Исследования с использованием изотопов с прямым измерением субстрата окисления показали значительное увеличение окисления глюкозы и уменьшение окисления жирных кислот на конечной стадии индуцированной сердечной недостаточности в сравнении со здоровыми животными [4].

Исследования, проведенные на ранней стадии сердечной недостаточности на модели собак с внутрикоронарной микроэмболизацией продемонстрировали, что изменения используемого субстрата характерным феноменом поздней стадии этого синдрома. Chandler и соавт. [5] у собак с компенсированной сердечной недостаточностью, индуцированной коронарной микроэмболией, при оценке потребляемого субстрата миокарда с помощью изотопов не обнаружили каких-либо различий метаболизма глюкозы, лактата и жирных кислот в миокарде по сравнению со здоровыми животными. Эти результаты поддерживают концепцию, что на начальной стадии сердечной недостаточности не происходит снижение окисления жирных кислот и резкое снижение ферментов окисления жирных кислот и переключение на метаболизм углеводов происходит только при более тяжелой стадии и декомпенсации сердечной недостаточности.

В эксперименте на модели крыс через 8 недель после инфаркта миокарда продемонстрировано увеличение конечного диастолического давления левого желудочка (12 против 3 мм рт.ст.) [6]. Когда сердца изолировали и перфузировали буфер, содержащий эритроциты, отмечено увеличение окисления глюкозы на 84% без каких-либо существенных изменений окисления пальмитата [6]. Результаты подтверждают, что в указанной экспериментальной модели в начале развития сердечной недостаточности происходит активация метаболизма глюкозы, а не уменьшение окисления жирных кислот.

Немногочисленны исследования по оценке субстрата окисления миокарда у пациентов с сердечной недостаточностью, а их результаты несколько противоречивы. Paolisso и соавт. [7] у 10 пациентов с сердечной недостаточностью II и III функционального класса по NYHA отметили увеличение экстракции и поглощения свободных жирных кислот плазмы и снижение окисления глюкозы по сравнению со здоровыми лицами соответствующего возраста. Кроме того, у пациентов с сердечной недостаточностью скорость окисления липидов миокарда, оцененная по респираторному трансмиокардиальному показателю, возросла на 50%. У этих пациентов наблюдалось соответственно 60% снижение окисления углеводов сердца по сравнению со здоровыми лицами группы контроля. Следует отметить, что в этих косвенных измерениях окисления субстрата не проводили различий между окислением лактата, глюкозы или гликогена. У больных с сердечной недостаточностью отмечен повышенное содержание в плазме крови норадреналина ($5,2 \pm 0,2$ против $1,4 \pm 0,3$ пмоль/мл), что соответствовало росту концентрации в

плазме свободных жирных кислот ($1,0 \pm 0,1$ против $0,66 \pm 0,08$ мМ, предположительно, обусловленное бета-адренергической стимуляцией). Однако, у пациентов с сердечной недостаточностью также выявлялись значительно высокие плазменные уровни инсулина, который, вероятно, стимулирует поглощение и окисление глюкозы в сердце.

При прогрессии сердечной недостаточности в миокарде развивается инсулинорезистентность, а результаты большинства исследований показали снижение использования глюкозы [8, 9]. Так, Taylor M. и соавт. [9] в исследовании с применением позитронно-эмиссионной томографии, показали большее поглощение миокардом меченого радиоактивным изотопом аналога жирных кислот и меньшее поглощение меченой радиоактивным изотопом дезокси-глюкозы у пациентов с сердечной недостаточностью III функционального класса (NYHA) по сравнению со здоровыми лицами. С другой стороны, у пациентов с идиопатической дилатационной кардиомиопатией наблюдалось большее поглощение миокардом глюкозы и меньшее поглощение жирных кислот по сравнению со здоровыми лицами. В исследовании Dávila-Román и соавт. [10] по данным позитронно-эмиссионной томографии отметили уменьшение использования жирных кислот и повышение миокардиального метаболизма глюкозы у больных с идиопатической дилатационной кардиомиопатией. Расхождения между этими клиническими исследованиями могут быть связаны с тяжестью сердечной недостаточности, подтверждая идею о том, что на ранних стадиях синдрома имеется нормальная (или слегка повышенная) скорость окисления жирных кислот, с резким снижением окисления жирных кислот при тяжелой или финальной стадии сердечной недостаточности.

Установлено, что при гипертрофии миокарда главный источник энергии переключается с β -окисления жирных кислот на гликолиз, возвращая к фетальному энергетическому субстрату. При гипертрофии миокарда ранний переход от метаболизма жирных кислот к углеводам приводит к повышению эффективности сердца [11]. При этом наблюдается увеличение гликолиза и гликолитических ферментов, но скорость окисления глюкозы снижается, что приводит к большему накоплению лактата. Дальнейшее прогрессирование ремоделирования левого желудочка приводит к тому, что метаболическая адаптация становится недостаточной с уменьшением способности окисления глюкозы [12]. У пациентов с сердечной недостаточностью снижается регуляция транспортеров глюкозы GLUT-1, GLUT-4 и мРНК мышечной гликогенсинтазы [13]. В экспериментальных моделях сердечной недостаточности продемонстрирована гиперэкспрессия транспортера лактата транспортера-1 монокарбоксильных кислот (MCT-1) (рис. 3), облегчающего транспорт лактата [14]. На конечной стадии сердечной недостаточности наблюдается снижение гликолитических ферментов [15]. Такие изменения выявлены при гипертрофической и дилатационной кардиомиопатии [16].

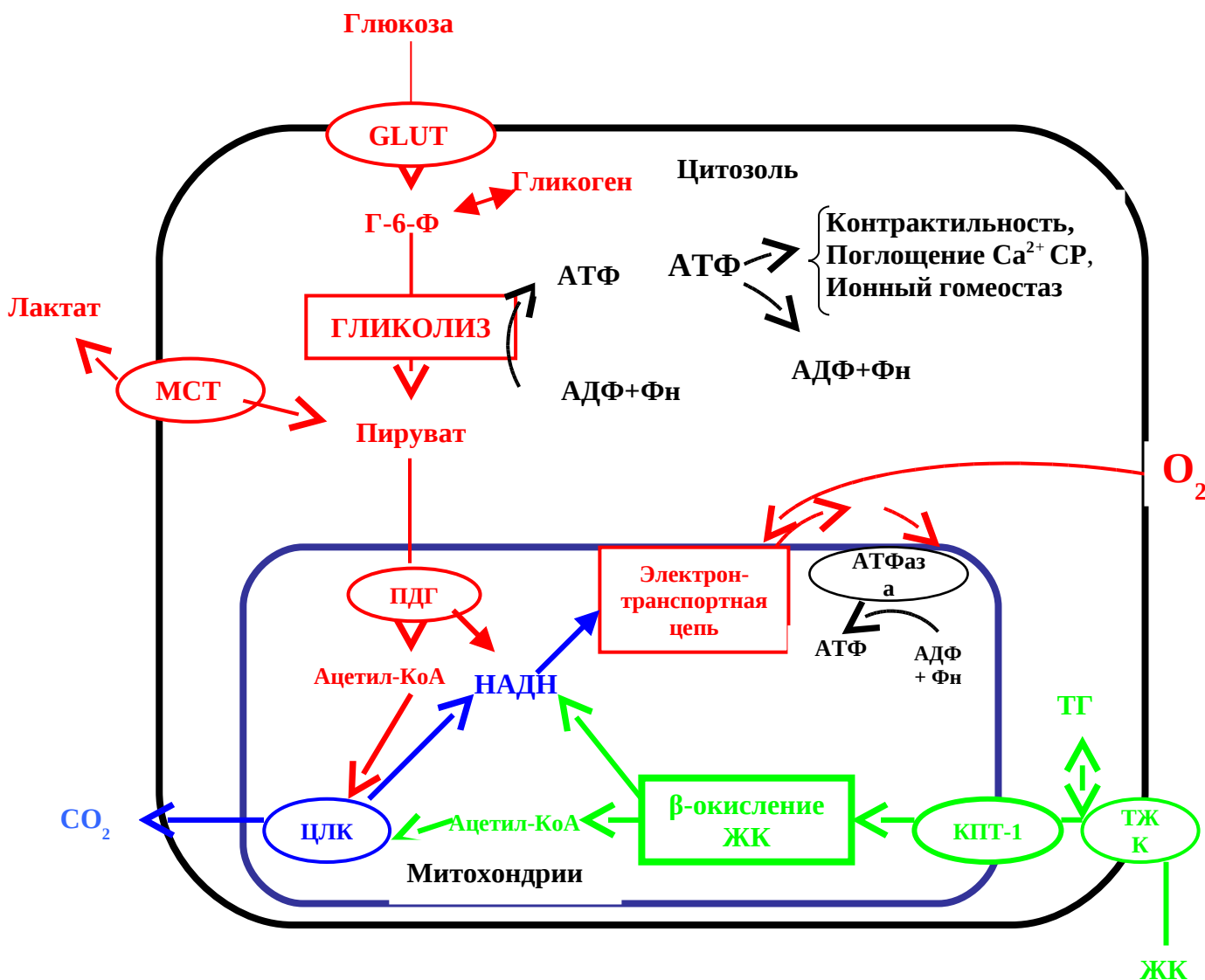


Рис.3. Пути и места регуляции метаболизма субстратов миокарда. Г-6-Ф – глюкозо-6-фосфат; ЖК – жирные кислоты; КПТ-1 - карнитинпальмитоилтрансфераза-I; МСТ - транспортер монокарбоксильных кислот; ПДГ - пируватдегидрогеназа; СР – саркоплазматический ретикулум; ТГ - триглицериды; ТЖК - транспортер жирных кислот/CD36; Фн - неорганический фосфат; ЦЛК – цикл лимонной кислоты; GLUT - транспортер глюкозы. Адаптировано из Stanley W.C. и соавт. [19].

Установлено, что удаление GLUT-4 индуцирует гипертрофию [17], в то время как повышенная экспрессия GLUT-1 нормализует соотношение креатинфосфат/АТФ и предохраняет от развития сердечной недостаточности, вызванной перегрузкой давлением [18]. Хотя точные механизмы окончательно не установлены, однако, это указывает на более важную роль энергетического обмена в патофизиологии сердечной недостаточности, чем считалось ранее [11].

Таким образом, на ранних стадиях сердечной недостаточности имеется нормальная (или слегка повышенная) скорость окисления жирных кислот [19]. Аналогична утилизации глюкозы на начальной стадии сердечной недостаточности, но в ряде исследований отмечено ее увеличение [20]. При прогрессии или на конечной стадии сердечной недостаточности происходит переключение основного энергетического субстрата миокарда с жирных кислот на глюкозу, со снижением регуляции ферментов, участвующих в окислении жирных кислот [13]. Однако

интерпретация результатов осложняется значительным увеличением концентрации в плазме свободных жирных кислот, глюкозы и инсулина, наблюдающихся при сердечной недостаточности. Вследствие этого затрудняется разделение изменений функциональной активности метаболических путей, характерных для сердечной мышцы, от косвенных изменений в миокарде, появляющихся вследствие изменения метаболической среды [19].

Окислительное фосфорилирование. Нарушение окислительного фосфорилирования может снизить функцию сердца при недостаточном поступлении АТФ в кардиомиоциты. Хроническая сердечная недостаточность ассоциируется с нарушениями морфологической структуры, архитектоники и объема митохондрий в кардиомиоцитах пациентов с сердечной недостаточностью, что негативно отражается на активности окисления свободных жирных кислот [21]. Отмечена положительная корреляция между повреждением митохондрий и индексами тяжести сердечной недостаточности, такими, как содержание в плазме норадреналина, а также конечным диастолическим давлением левого желудочка и его фракцией выброса [22].

В эксперименте и клинических исследованиях при сердечной недостаточности отмечено снижение активности комплексов дыхательной цепи или ферментов цикла Кребса [23]. Снижение экспрессии митохондриальных белков при сердечной недостаточности предполагается, связано с ограничением синтеза АТФ и нарушениями кинетики высокоэнергетических фосфатов [24]. Кроме того, при сердечной недостаточности в пользу уменьшения энергообразования в миокарде посредством окислительного фосфорилирования являются нарушение скорости потребления кислорода, и замедление митохондриальной регуляции фосфатными акцепторами АМФ, АДФ и креатином [15,25]. Благодаря строгой корреляции между потреблением кислорода и работой, снижение окислительной способности миокарда при сердечной недостаточности будет ограничивать работу сердца, по крайней мере, при больших физических нагрузках. Однако, при сердечной недостаточности даже в базальных условиях изменяются клеточные уровни АТФ и креатинфосфата, а также соотношение креатинфосфат/АТФ, контролируемые окислительным фосфорилированием.

Метаболизм высокоэнергетических фосфатов. Одним из важных нарушений, ослабляющих синтез высокоэнергетических фосфатов, при сердечной недостаточности является снижение коронарного резерва, которое может ограничить доставку питательных веществ и кислорода к кардиомиоцитам при больших физических нагрузках. Сердце способно удовлетворять свои энергетические потребности за счет окисления жирных кислот, глюкозы, лактата и других субстратов. Несмотря на контроль по механизму обратной связи (retrocontrol) использования жирных кислот и глюкозы, сердце функционирует лучше всего при одновременно окислении обоих субстратов [26].

При сердечной недостаточности сердце не в состоянии поддерживать свой энергетический резерв. Нарушение транспорта и использования АТФ могут ограничить сократительную функцию посредством снижения средней концентрации АТФ, сокращения транспортной способности АТФ через креатинкиназу вследствие недостаточности высокоэнергетических фосфатных связей, транспортируемых от митохондрий к миофибриллам или увеличения концентрации свободного АДФ.

Уровни миокардиальной АТФ остаются нормальными (примерно 10 ммоль/литр) вплоть до выраженных стадий сердечной недостаточности, когда они снижаются не более чем на 30 - 40% [27]. Средние уровни АТФ остаются значительно выше, чем необходимо для реакций, использующих АТФ, в частности, миозин-АТФазы, и не ограничивают сократительную функцию при сердечной недостаточности. Однако уровни креатинфосфата и общего креатина снижаются на ранних стадиях (от 30 до 70%) [27]. При сердечной недостаточности снижение транспортной функции креатина способствует уменьшению уровней общего креатина, и, таким образом, креатинфосфата [28].

Продемонстрированы значительные изменения системы креатинкиназы при сердечной недостаточности [15]. Снижение активности митохондриальной креатинкиназы может составлять 20%, тогда как миофибрилярной - до 50% в сравнении с нормальными значениями. Снижение высокоэнергетических фосфатов и активности креатинкиназы вызывают выраженное снижение

транспорта АТФ [29] - то есть, уменьшение потока энергии в клетку, - и, таким образом, сокращение доставки энергии к миофибриллам до 71% [30]. Такие метаболические нарушения могут способствовать сократительной дисфункции и, в частности, снижению инотропного резерва, что характерно для миокарда при сердечной недостаточности.

При сердечной недостаточности, стимулированной катехоламинами, создающей условия высокой рабочей нагрузки, концентрация свободного АДФ увеличивается примерно в два раза, чем в миокарде в норме [31]. Повышение свободного АДФ в соответствующих микрокомпартаментах (перимиофибрилярный отсек и отсеки возле саркоплазматического ретикулула и ионных насосов сарколеммы) при состояниях высокой рабочей нагрузки ограничивает сократительный резерв при сердечной недостаточности. Клинически это снижение инотропного резерва проявляется как одышка при нагрузке.

Большинство доказательств, касающихся нарушений энергетики миокарда при сердечной недостаточности у людей основываются на данных ^{31}P -магнитно-резонансной спектроскопии. Этот метод может быть использован для определения соотношения креатинфосфата к АТФ, который является важным индексом энергетического состояния сердца. Таким образом, когда потребность в АТФ опережает синтез АТФ, первыми снижаются уровни креатинфосфата, а АТФ уменьшается только тогда, когда креатинфосфат значительно снижен. Однако, при хронической сердечной недостаточности, вступает в действие второй механизм: общий уровень креатина уменьшается, что способствует снижению соотношения креатинфосфат/АТФ [33]. В эксперименте и клинических исследованиях установлено, что при сердечной недостаточности соотношение креатинфосфат/АТФ в миокарде уменьшается [34]. Продемонстрировано наличие корреляционной связи между этим показателем и классом тяжести сердечной недостаточности по NYHA [35] и с индексами систолической [36] и диастолической [37] функции. В одном исследовании у 39 пациентов с ДКМП отмечено, что соотношение креатинфосфат/АТФ может быть более сильным предиктором общей смертности и смертности вследствие сердечно-сосудистых заболеваний, чем функциональные или клинические индексы [36], но этот вывод требует подтверждения в крупных клинических исследованиях.

Передача энергии и передача сигналов обратной связи. При сердечной недостаточности, кроме снижения образования энергии, также наблюдаются нарушения передачи и утилизации энергии. Ранее отмечены генерализованные изменения системы креатинкиназы. Снижение общей ферментативной активности, изменения структуры изофермента и уменьшение выделения креатинфосфокиназы являются отличительными признаками сердечной недостаточности [15,36]. Так, наблюдается уменьшение в цитозоле свободной или связанной ММ изоформы креатинфосфокиназы (ММ-КФК) и резкое снижение белка и активности митохондриальной креатинфосфокиназы, которые линейно коррелируют со степенью снижения потока креатинфосфокиназы [38]. Снижение митохондриальной креатинфосфокиназы, отмеченное на моделях животных с кардиомиопатиями различного происхождения, предполагается, является маркером перехода от компенсаторной гипертрофии к недостаточности [39], и свидетельствует о генерализованной потере интеграции между цитозольными сигналами и митохондриями и нарушении передачи энергетических сигналов. В результате происходят изменения энергетических потоков и снижение соотношения креатинфосфат/АТФ, а также наблюдается неспособность миокарда при сердечной недостаточности адаптировать образование энергии к энергетическим потребностям и мобилизовать свои сократительные резервы [30]. Кроме того, митохондриальная креатинфосфокиназа может модулировать митохондриальную проницаемость в присутствии креатина [40]. Уменьшение митохондриальной креатинфосфокиназы в сердце может увеличить проницаемость митохондриальных пор и далее способствовать гибели клеток путем апоптоза, наблюдающейся при сердечной недостаточности.

Кроме того, эффективность работы АТФаз зависит от адекватного энергоснабжения и эффективного выведения конечных продуктов гидролиза АТФ. Более того, АТФ и АДФ осуществляют кинетическое (через афинность и ингибирование констант) и термодинамическое (через свободную энергию при гидролизе АТФ) управление передачи энергии. В частности, дефект способности саркоплазматического ретикулула аккумулировать кальций, как считается,

участвует в патофизиологии сердечной недостаточности. Хотя имеются данные о снижении Ca^{2+} -АТФы саркоплазматического ретикулума (SERCA) при хронической сердечной недостаточности, уменьшение ММ изоформы креатинфосфокиназы (ММ-КФК) также нарушает поглощение кальция саркоплазматическим ретикуломом [15]. Из-за недостатка локальной креатинфосфокиназы, связанной с саркоплазматическим ретикуломом, уменьшится локальное соотношение АТФ/АДФ, механизм, который влияет на кинетические и термодинамические эффекты Ca^{2+} -АТФы саркоплазматического ретикулума [15].

Передача энергии может также поддерживаться аденилаткиназой и гликолитическими ферментами. Оба пути были признаны как адаптивные механизмы, направленные на поддержание нарушений энергетического обмена миокарда при сердечной недостаточности. Однако, при сердечной недостаточности общий компенсаторный потенциал этих систем снижается, и опосредованное аденилаткиназой увеличение дыхания замедляется [15]. Кроме того, следует иметь в виду, что увеличение потока через аденилаткиназу может приводить к снижению общей концентрации АТФ, поскольку она стимулирует деградацию адениннуклеотида.

Таким образом, фосфорилизационный потенциал кардиомиоцита оказывается существенно ограниченным и недостаточным для поддержания эффективности трансмембранных ионных насосов [41]. Последние, как известно, непосредственно модулируют кальциевый гомеостаз, играющий центральную роль в реализации контрактильной функции миофибрилл [42, 43]. В целом ограничение окисления свободных жирных кислот за счет редукции пула компартиментализированной АТФ в условиях низкой производительности гликолиза снижает контрактильный резерв миофибрилл [44].

В настоящее время мало известно о возможности прямого взаимодействия энергии между митохондриями и внутриклеточными энергопотребляющими органеллами [45] при сердечной недостаточности. Тем не менее, эти органеллы являются взаимосвязанными через сети цитоскелета, которые существенно изменяются при сердечной недостаточности [46]. Это, наряду с изменениями структуры митохондрий, свидетельствует о том, что функциональное взаимодействие между органеллами также будет нарушено при сердечной недостаточности, однако нуждается в доказательстве. Истощение основных путей окисления субстратов параллельно с дефектом систем транспорта и утилизации макроэргов снижает интенсивность фосфорилирования кардиопротекторных $\text{K}_{\text{АТФ}}$ -зависимых каналов, экспрессию генов основных внутриклеточных сигнальных систем [42].

При сердечной дисфункции кроме уменьшения образования энергии, имеются доказательства потери энергии на клеточном уровне. Так, при сердечной недостаточности снижается механическая способность сердца, в связи с чем увеличиваются затраты на образование энергии и потребность сердца в энергии [1]. Изменение гомеостаза кальция признается как один из ключевых патофизиологических механизмов сердечной недостаточности, приводящий к изменению сократительной функции и транскрипционной активности. Гомеостаз кальция зависит от эффективности энергозависимых кальциевого и натриевого насосов, в то время как концентрация кальция, в свою очередь, определяет расходы энергии через клеточные АТФазы и митохондриальные дегидрогеназы. Нарушения этих тонко регулируемых клеточных процессов заставляют миоцит вводить замкнутый цикл несоответствия энергии и дисрегуляции кальция, что является весьма неблагоприятным, особенно в периоды увеличенной физической нагрузки [15].

Предполагается, что вначале ремоделирования сердца при сердечной недостаточности, креатинфосфокиназа является адаптивным механизмом в процессе компенсаторной гипертрофии. Такой механизм был предложен в связи с увеличением содержания изоформы МВ креатинфосфокиназы (МВ-КФК) при гипертрофии, поскольку этот изофермент имеет более высокую афинность к АДФ [47]. Можно также предположить, что снижение транспорта креатинфосфокиназы при сердечной недостаточности будет незначительно разъединять сопряженность процесса возбуждение-сокращение с митохондриальным образованием энергии, и таким способом сохранять образование АТФ для других метаболических процессов, необходимых для поддержания жизнеспособности критически поврежденных кардиомиоцитов, но за счет сократительной активности [2].

Таким образом, в манифестации сердечной недостаточности важную роль играет дефект энергетических каскадов кардиомиоцитов.

Особенности энергетического метаболизма скелетных мышц в физиологических условиях и при сердечной недостаточности. Скелетная мышца является гетерогенной по своей пространственно-функциональной архитектонике тканью, включающей в себя миофибриллы различных типов, отличающихся контрактильными качествами и интенсивностью энергетического метаболизма. Паттерн и скорость сокращения миофибрилл зависят от изоформы миозина и уровня образования, доставки и утилизации макроэргических соединений. Высокая скорость сокращения достигается посредством фактически мгновенной утилизации энергии макроэргов. Последнее свойство миофибрилл достигается за счет аккумуляции креатинфосфата и высокой активности креатинфосфокиназы и миозин-АТФазы, позволяющих ресинтезировать и транспортировать достаточное количество АТФ. После того, как энергетические запасы истощаются амплитуда и скорость сокращения быстро снижается. Дефицит депонированных фосфатов, инициируемый чрезмерной физической нагрузкой, восполняется за счет окислительного метаболизма и гликолиза [48]. При этом различные скелетные миофибриллы могут существенно различаться между собой по способности митохондрий модулировать синтез макроэргов и осуществление их транспорта к местам утилизации [49].

Снижение насосной функции сердца стимулирует нейрогормональную активацию, приводящую к повышению периферического сосудистого сопротивления и индукции ремоделирования артерий (рис.1). Все это носит генерализованный характер, приводя к прогрессирующему ухудшению функции эндотелия в начале заболевания, а впоследствии - к тяжелой модификации архитектоники артерий, не только венечных, но и сосудов паренхиматозных органов и мускулатуры, в том числе скелетной. Продемонстрировано, что степень снижения физической работоспособности у пациентов с сердечной недостаточностью отрицательно коррелирует с нарушением глобальной контрактильности миокарда и с интенсивностью микроциркуляции в скелетных мышцах. Этот факт подчеркивает важную роль дефекта периферической гемодинамики в формировании и прогрессировании миопатии при сердечной недостаточности. Необходимо обратить внимание на то, что морфологическим субстратом миопатии при сердечной недостаточности является прогрессирующее ремоделирование артерий, способствующее глубокому нарушению процессов энергетического обмена, ассоциированного с изменениями морфологического типа миофибрилл, процессами их атрофии и экспансии коллагенового каркаса [50]. Установлено снижение объемной скорости кровотока в зоне микроциркуляции скелетных мышц инициирует уменьшение удельного веса миофибрилл I типа (fatigue-resistant fibres), компенсаторное увеличение пула миофибрилл II типа (fatiguable fibres) [51]. В последних увеличена экспрессия фетальных протеинов, уменьшен объем митохондрий, снижена чувствительность контрактильных белков к Ca^{2+} , ограничена задержка Ca^{2+} в саркоплазматическом ретикулуме [15,52]. Все это приводит к снижению общего уровня глобальной энергопродукции. Продемонстрировано, что снижение объема митохондрий в миофибриллах пациентов с сердечной недостаточностью непосредственно коррелирует с сокращением объема выполняемой аэробной нагрузки [53]. Подобное изменение структуры миофибрилл значительно увеличивает мышечную резистентность ткани к ишемии [54]. С другой стороны, имеются данные, демонстрирующие, что ведущую роль в инициации процессов раннего утомления скелетных мышц при сердечной недостаточности может играть не изменение миофибрилл и снижение пула митохондрий, а нарушения соотношения цитозольных и митохондриальных изоформ креатинфосфокиназы [55]. Как и для кардиомиоцитов, изменение изоформ креатинфосфокиназы в скелетных миофибриллах может приводить к ограничению транспорта макроэргов к местам утилизации [56], что в целом ведет к нарушению гомеостаза кальция, уменьшению его ретенции из саркоплазматического ретикулума и чувствительности к нему контрактильных белков [53]. Указанные процессы определяют важный патогенетический этап формирования миопатии при сердечной недостаточности, физиологическим смыслом которого является противодействие функционально-структурному разобщению скелетной мышечной ткани в условиях увеличения межкапиллярного расстояния, снижения интенсивности

кровотока в зоне микроциркуляции, уменьшения количества функционирующих капилляров за счет прогрессирующего процесса ремоделирования артерий [50].

Таким образом, экономизация энергетического обмена мышечной ткани осуществляется за счет экспрессии фетальных белков, конформации которых менее энергоемки и могут в большей степени покрываться за счет аэробного гликолиза при лимитировании активности окисления свободных жирных кислот в цикле Кребса [57]. Однако, развиваемое контрактильное напряжение таких миофибрилл в целом существенно ниже. Кроме того, у человека низкий уровень физической активности, играет определенную роль в снижении окислительного фосфорилирования в митохондриях скелетных мышц, что модулирует еще более низкий базальный уровень образования макроэргов миофибриллами [57]. Однако следует также учитывать, что современное лечение сердечной недостаточности может защищать энергетический обмен в мышечной ткани особенно у больных, получающих ингибиторы АПФ [57].

Патофизиологические механизмы метаболической миопатии при сердечной недостаточности. По общему мнению, сердечная недостаточность значительно влияет на функциональную способность митохондрий и ее регуляцию, а также креатинфосфатный путь транспорта энергии в миокарде и скелетной мускулатуре. Вовлечение сердца и скелетной мускулатуры подтверждает возможность развития генерализованной метаболической миопатии при сердечной недостаточности [56]. Вместе с тем, патофизиологические механизмы, лежащие в основе недостаточности энергопродукции и дефекта транспортных макроэргических систем все еще изучены недостаточно, возможно, связанные с неблагоприятным влиянием нейрогуморальной и цитокиновой активации [58]. Митохондриальный биогенез зависит от скоординированной экспрессии ядерных и митохондриальных генов. Митохондрии экспрессируют собственную ДНК, кодирующую синтез 13 субъединиц системы окислительного фосфорилирования (OXPHOS) [59]. Остальная часть субъединиц системы окислительного фосфорилирования (OXPHOS) и другие митохондриальные белки кодируются генами ядра. К последним относятся ядерные респираторные факторы (nuclear respiratory factors, NRFs), которые связывают и активируют промоутеры различных ядерных генов, кодирующих экспрессию структурных компоненты системы окислительного фосфорилирования, что приводит к синтезу митохондриального фактора транскрипции A (mtTFA). Последний регулирует репликацию и транскрипцию митохондриальной ДНК [59]. Таким образом, факторы транскрипции играют ключевую роль в ядерно-митохондриальной коммуникации. Становится понятно, почему изменения и ядерной и митохондриальной транскрипции имеют существенное значение в изменении метаболического фенотипа при сердечной недостаточности [2, 58].

Важен контроль транскрипции ядерных генов, который регулирует способность окисления жирных кислот митохондриями миокарда, регулируемая лиганд-активированными факторами транскрипции, названных рецепторами, активирующими пролиферацию пероксисом или PPAR [60]. Через взаимодействие ядерных респираторных факторов рецепторы, активирующие пролиферацию пероксисом гамма (PPAR γ) участвуют в митохондриальном биогенезе [59]. Кроме того, PPAR γ обладают способностью активировать один из важнейших лиганд-зависимых факторов, активирующих окисление свободных жирных кислот, - PPAR α , который контролирует экспрессию ферментов, непосредственно участвующих в окислении жирных кислот. Продемонстрировано, что при гипертрофии миокарда на модели животных [61] и у людей [62] экспрессия PPAR α уменьшается пропорционально снижению использования жирных кислот. По этой причине, уменьшение регуляции PPAR α считается основным механизмом, лежащим в основе переключения субстрата с использования жирных кислот на глюкозу. Это переключение является типичным для гипертрофии миокарда.

Коактиватор ядерного рецептора – коактиватор-1 PPAR γ (также известный как PCG-1 α) является основным регулятором метаболической функции митохондрий. Он активирует ряд генов, ответственных за поглощение и окисление жирных кислот, а также за окислительное фосфорилирование [63]. Эти гены включают PPAR α , PPAR β и ядерные респираторные факторы 1 и 2. Экспериментальные исследования продемонстрировали, что ингибирование PCG-1 α [58], возможно, являющегося результатом высоких плазменных уровней катехоламинов [64], приводит

к снижению регуляции экспрессии митохондриального гена [2]. Таким способом, она вносит вклад в снижение окислительного фосфорилирования при сердечной недостаточности. Развитие сердечной недостаточности ускоряет дефицит PGC-1 α [64], подтверждая, что этот коактиватор может иметь кардиопротективное назначение.

Установлено, что снижение активности окислительного фосфорилирования в миокарде и скелетных мышцах при сердечной недостаточности сопровождается параллельным уменьшением экспрессии кодируемых митохондриями субъединиц комплекса IV дыхательной цепи цикла Кребса без какого-либо изменения репликации митохондриальной ДНК [58]. Наряду с отмеченными изменениями энергетического метаболизма происходит снижение регуляции экспрессии генов PGC-1 α , NRF-2 α и mtTFA. Продемонстрировано существование прямой корреляционной связи между уровнем мРНК PGC-1 α и экспрессией субъединиц цитохромоксидазы I и IV и с митохондриальными маркерами [58]. Снижение функции митохондрий в миокарде и скелетных мышцах при сердечной недостаточности связано частично с нарушенной экспрессией гена митохондриальных белков. Кроме того, увеличение активных форм кислорода и окислительного стресса, встречающихся при сердечной недостаточности, возможно, также опосредуют повреждение митохондрий [65].

Большой проблемой остается и сигнальный механизм, непосредственно обеспечивающий процесс снижения экспрессии PPAR γ и ассоциированная с ней редукция окислительного фосфорилирования в скелетных мышцах больных с сердечной недостаточностью. В процессе прогрессии от компенсаторной гипертрофии к сердечной недостаточности продемонстрирована генерализованная гиперактивация компонентов ренин-ангиотензиновой системы (ангиотензин II, альдостерон), эндотелина-1, катехоламинов, цитокинов (интерлейкинов и фактора некроза опухоли α), но многие системы, активирующиеся при гипертрофии, активируют, а не ингибируют экспрессию PGC-1 α [2]. С другой стороны, некоторые сигнальные пути, которые не активируются при компенсаторной гипертрофии, стимулируются после перехода в декомпенсированную стадию сердечной недостаточности [66]. Так, экспрессия кардиоспецифичного конститутивного активного мутанта Akt опосредует почти в трехкратное уменьшение регуляции экспрессии мРНК PGC-1 α [67]. Уровни фактора некроза опухоли альфа (TNF α), ангиотензина II и эндотелина-1, резко возрастающие при сердечной недостаточности, потенциально могут активировать Akt пути [68]. Это обеспечивает возможную связь между нейрогуморальной активацией, снижением экспрессии PGC-1 α , а также изменением функции митохондрий миокарда и скелетных мышц при сердечной недостаточности, однако нуждается в дальнейшем исследовании. Изменения экспрессии изоформ креатинфосфокиназы являются отличительным признаком сердечной недостаточности, но сигнальные пути и факторы транскрипции, участвующие в изменении креатинфосфокиназы еще не установлены. Кроме того, молекулярные регуляторы изменений транспорта креатина при сердечной недостаточности неизвестны. Имеются сообщения о том, что мутации генов, кодирующих синтез АМФ-активируемой протеинкиназы (AMP-activated protein kinase) могут играть определенную роль в индукции метаболической миопатии у больных с сердечной недостаточностью [69]. Однако потенциальную роль этого компонента при сердечной недостаточности еще остается подтвердить.

Причина изменений метаболизма миокарда остается предметом дискуссий на протяжении последних десятилетий и остается нерешенной. Перспективным является проведение исследований с генетическими манипуляциями у мышей с селективным отключением (уменьшением функции) генетических компонентов метаболического механизма или врожденной ошибкой генов метаболизма в организме человека [35]. Однако хроническая сердечная недостаточность является мультифакториальным синдромом и, кроме данных, получаемых в исследованиях с отключением одного гена, включает ряд других патогенетических механизмов развития. Также неизвестно, возникает ли и в какой степени адаптация в ответ на исключение важнейшего метаболического компонента.

Таким образом, нарушения метаболизма миокарда и скелетных мышц при сердечной недостаточности все чаще рассматриваются в качестве важных факторов прогрессии заболевания [70]. Сердечная недостаточность является полиорганным синдромом, включающим различные

типы клеток и вызывающим многократную нейрогуморальную активацию. В мышечных клетках, эта патология воздействует на большинство внутриклеточных органелл и путей. В миоцитах, гомеостаз кальция и энергии неразрывно связаны таким образом, что, изменение одного будет автоматически отражаться на другом. Снижение эффективности механотрансдукции и неадекватное поглощение кальция и секреция приводят к несоответствию между образованием и использованием энергии, и могут оказывать влияние на гомеостаз кальция и контрактильность. Поэтому неудивительно, что улучшение гомеостаза кальция приводит к улучшению сердечной энергетики [71], и что, в свою очередь, улучшение энергетики миокарда нормализует циркуляцию кальция [18]. Постепенное накопление дефектов на различных этапах метаболизма миокарда, наряду со скомпрометированными компенсаторными механизмами, ускоряет недостаточность всей энергетической системы сердца, в конечном счете способствуя дисфункции миокарда. Улучшение понимания биоэнергетики миокарда обеспечит новые перспективы для лечения пациентов с сердечной недостаточностью.

Литература

1 Saavedra WF, Paolocci N, St John ME, Skaf MW, Stewart GC, Xie JS, Harrison RW, Zeichner J, Mudrick D, Marban E, Kass DA & Hare JM (2002). Imbalance between xanthine oxidase and nitric oxide synthase signaling pathways underlies mechanoenergetic uncoupling in the failing heart. *Circ Res* 90, 297–304.

2 Ventura-Clapier R, Garnier A, Veksler V. Energy metabolism in heart failure // *J Physiol* 2004;555:1-13.

3 Recchia FA, McConnell PI, Bernstein RD, Vogel TR, Xu X, and Hintze TH. Reduced nitric oxide production and altered myocardial metabolism during the decompensation of pacing-induced heart failure in the conscious dog. *Circ Res.* 1998.- 83.-P. 969–979.

4 Lei B, Lionetti V, Young ME, Chandler MP, D'Agostino C, Kang E, Altarejos M, Matsuo K, Hintze TH, Stanley WC, and Recchia FA. Paradoxical downregulation of the glucose oxidation pathway despite enhanced flux in severe heart failure. *J Mol Cell Cardiol* 36: 567–576, 2004.

5 Chandler MP, Kerner J, Huang H, Vazquez E, Reszko A, Martini WZ, Hoppel CL, Imai M, Rastogi S, Sabbah HN, and Stanley WC. Moderate severity heart failure does not involve a downregulation of myocardial fatty acid oxidation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 287: H1538–H1543, 2004.

6 Remondino A, Rosenblatt-Velin N, Montessuit C, Tardy I, Papageorgiou I, Dorsaz PA, Jorge-Costa M, and Lerch R. Altered expression of proteins of metabolic regulation during remodeling of the left ventricle after myocardial infarction. *J Mol Cell Cardiol* 32: 2025–2034, 2000

7 Paolisso G, Gambardella A, Galzerano D, D'Amore A, Rubino P, Verza M, Teasuro P, Varicchio M, and D'Onofrio F. Total-body and myocardial substrate oxidation in congestive heart failure. *Metabolism* 43: 174–179, 1994.

8 Razeghi P, Young ME, Alcorn JL, Moravec CS, Frazier OH, Taegtmeier H. Metabolic gene expression in fetal and failing human heart. *Circulation* 2001;104:2923-2931.

9 Taylor M, Wallhaus TR, Degrado TR, et al. An evaluation of myocardial fatty acid and glucose uptake using PET with [18F]fluoro-6-thia-heptadecanoic acid and [18F]FDG in patients with congestive heart failure. *J Nucl Med* 2001;42:55-62.

10 Davila-Roman VG, Vedala G, Herrero P, de las FL, Rogers JG, Kelly DP, and Gropler RJ. Altered myocardial fatty acid and glucose metabolism in idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 40: 271–277, 2002.

11 Taegtmeier H (2002). Switching metabolic genes to build a better heart. *Circulation* 106, 2043–2045.

12 Leong HS, Brownsey RW, Kulpa JE & Allard MF (2003). Glycolysis and pyruvate oxidation in cardiac hypertrophy – why so unbalanced? *Comp Biochem Physiol Mol Integr Physiol* 135, 499–513.

13 Razeghi P, Young ME, Alcorn JL, Moravec CS, Frazier OH & Taegtmeier H (2001). Metabolic gene expression in fetal and failing human heart. *Circulation* 104, 2923–2931

14 Johannsson E, Lunde PK, Heddle C, Sjaastad I, Thomas MJ, Bergersen L, Halestrap AP, Blackstad TW, Ottersen OP & Sejersted OM (2001). Upregulation of the cardiac monocarboxylate transporter MCT1 in a rat model of congestive heart failure. *Circulation* 104, 729–734.

- 15 De Sousa E, Veksler V, Minajeva A, Kaasik A, Mateo P, Mayoux E, Hoerter J, Bigard X, Serurier B & Ventura-Clapier R (1999). Subcellular creatine kinase alterations – Implications in heart failure. *Circ Res* 85, 68–76.
- 16 Kalsi KK, Smolenski RT, Pritchard RD, Khaghani A, Seymour AML & Yacoub MH (1999). Energetics and function of the failing human heart with dilated or hypertrophic cardiomyopathy. *Eur J Clin Invest* 29, 469–477.
- 17 Abel ED, Kaulbach HC, Tian R, Hopkins JC, Duffy J, Doetschman T, Minnemann T, Boers ME, Hadro E, Oberste-Berghaus C, Quist W, Lowell BB, Ingwall JS & Kahn BB (1999). Cardiac hypertrophy with preserved contractile function after selective deletion of GLUT4 from the heart. *J Clin Invest* 104, 1703–1714.
- 18 Liao R, Jain M, Cui L, D'Agostino J, Aiello F, Luptak I, Ngoy S, Mortensen RM & Tian R (2002). Cardiac-specific overexpression of GLUT1 prevents the development of heart failure attributable to pressure overload in mice. *Circulation* 106, 2125–2131.
- 19 Stanley WC, Recchia FA, Lopaschuk GD. Myocardial substrate metabolism in the normal and failing heart. *Physiol Rev* 2005;85:1093-1129.
- 20 Remondino A, Rosenblatt-Velin N, Montessuit C, et al. Altered expression of proteins of metabolic regulation during remodeling of the left ventricle after myocardial infarction. *J Mol Cell Cardiol* 2000;32:2025-2034.
- 21 Schaper J, Froede R, Hein St Buck A, Hashizume H, Speiser B, Friedl A & Blease N (1991). Impairment of the myocardial ultrastructure and changes of the cytoskeleton in dilated cardiomyopathy. *Circulation* 83, 504–514.
- 22 Sabbah HN, Sharov V, Riddle JM, Kono T, Lesch M & Goldstein S (1992). Mitochondrial abnormalities in myocardium of dogs with chronic heart failure. *J Mol Cell Cardiol* 24, 1333–1347.
- 23 Marin-Garcia J, Goldenthal MJ, Moe GW. Abnormal cardiac and skeletal muscle mitochondrial function in pacing-induced cardiac failure. *Cardiovasc Res* 2001;52:103-110.
- 24 Ning XH, Zhang JY, Liu JB, Ye Y, Chen SH, From AHL, Bache RJ & Portman MA (2000). Signaling and expression for mitochondrial membrane proteins during left ventricular remodeling and contractile failure after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 36, 282–287.
- 25 Lewandowski ED. Cardiac carbon 13 magnetic resonance spectroscopy: on the horizon or over the rainbow? *J Nucl Cardiol* 2002;9:419-428.
- 26 Taegtmeyer H (2000). Metabolism – The lost child of cardiology. *J Am Coll Cardiol* 36, 1386–1388.
- 27 Beer M, Seyfarth T, Sandstede J, et al. Absolute concentrations of high-energy phosphate metabolites in normal, hypertrophied, and failing human myocardium measured noninvasively with (31)P-SLOOP magnetic resonance spectroscopy. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1267-1274
- 28 Ten Hove M, Chan S, Lygate C, et al. Mechanisms of creatine depletion in chronically failing rat heart. *J Mol Cell Cardiol* 2005;38:309-313
- 29 Nascimben L, Friedrich J, Liao R, Pauletto P, Pessina AC, Ingwall JS. Enalapril treatment increases cardiac performance and energy reserve via the creatine kinase reaction in myocardium of Syrian myopathic hamsters with advanced heart failure. *Circulation* 1995;91:1824-1833.
- 30 Liao R, Nascimben L, Friedrich DP, et al. Decreased energy reserve in an animal model of dilated cardiomyopathy. Relationship to contractile performance. *Circ Res.* 1996; 78:893-902.
- 31 Liu J, Wang C, Murakami Y, et al. Mitochondrial ATPase and high-energy phosphates in failing hearts. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001;281:H1319-H1326.
- 33 Hardy CJ, Weiss RG, Bottomley PA, Gerstenblith G. Altered myocardial high-energy phosphate metabolites in patients with dilated cardiomyopathy. *Am Heart J* 1991;122:795-801.
- 34 McCune SA, O'Donnell MJ, Narayan P, et al. 31P-NMR analysis of congestive heart failure in the SHHF/Mcc-facp rat heart. *J Mol Cell Cardiol.* 1998;30:235-241.
- 35 Neubauer S, Krahe T, Schindler R, et al. 31P magnetic resonance spectroscopy in dilated cardiomyopathy and coronary artery disease: altered cardiac high-energy phosphate metabolism in heart failure. *Circulation* 1992;86:1810-1818.

- 36 Neubauer S, Horn M, Pabst T, et al. Contributions of ³¹P-magnetic resonance spectroscopy to the understanding of dilated heart muscle disease. *Eur Heart J* 1995;16:Suppl O:115-118.
- 37 Lamb HJ, Beyerbach HP, van der Laarse A, et al. Diastolic dysfunction in hypertensive heart disease is associated with altered myocardial metabolism. *Circulation* 1999;99:2261-2267.
- 38 Zhang J (2002). Myocardial energetics in cardiac hypertrophy. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 29, 351–359.
- 39 Veksler V & Ventura-Clapier R (1994). In situ study of myofibrils, mitochondria and bound creatine kinases in experimental cardiomyopathies. *Mol Cell Biochem* 133, 287–298.
- 40 Dolder M., Walzel B., Speer O. et al. Inhibition of the mitochondrial permeability transition by creatine kinase substrates. Requirement for microcompartmentation // *J. Biol. Chem.* – 2003. – Vol. 278. – P. 17760-17766
- 41 Tian R., Halow J.M., Meyer M. et al. Thermodynamic limitation for Ca²⁺ handling contributes to decreased contractile reserve in rat hearts // *Amer. J. Physiology.* – 1998. – Vol. 275. – P. 2064-2071.
- 42 Dzeja P.P., Redfield M.M., Burnett J.C., Terzic A. Failing energetics in failing hearts // *Curr. Cardiol. Rep.* – 2000. – Vol. 2. – P. 212-217.
- 43 Spindler M., Engelhardt S., Niebler R. et al. Alterations in the myocardial creatine kinase system precede the development of contractile dysfunction in beta(1)-adrenergic receptor transgenic mice // *J. Mol. Coll. Cardiology.* – 2003. – Vol. 35. – P. 389-397.
- 44 Dolder M., Walzel B., Speer O. et al. Inhibition of the mitochondrial permeability transition by creatine kinase substrates. Requirement for microcompartmentation // *J. Biol. Chem.* – 2003. – Vol. 278. – P. 17760-17766
- 45 Kaasik A, Veksler V, Boehm E, Novotova M & Ventura-Clapier R (2003). From energy store to energy channeling: a study in creatine kinase deficient fast skeletal muscle. *FASEB J* 17, 708–710
- 46 Belmadani S, Pous C, Ventura-Clapier R, Fischmeister R & Mery PF (2002). Post-translational modifications of cardiac tubulin during chronic heart failure in the rat. *Mol Cell Biochem* 237, 39–46.
- 47 Ingwall JS (1993). Is cardiac failure a consequence of decreased energy reserve? *Circulation* 87, VII58–VII62.
- 48 Katz AM (2001). *Physiology of the Heart*, 3rd edn. Lippincott Williams & Wilkins, Raven Press, New York.
- 49 Zoll J, Sanchez H, N'Guessan B, Ribera F, Lampert E, Bigard X, Serrurier B, Fortin D, Geny B, Veksler V, Ventura-Clapier R & Mettauer B (2002). Physical activity changes the regulation of mitochondrial respiration in human skeletal muscle. *J Physiol* 543, 191–200.
- 50 Березин А.Е. Метаболическая миопатия. Фактор прогрессирования сердечной недостаточности? // *Український кардіологічний журнал* -2005.-N 6.- С. 129-135
- 51 Poole-Wilson PA & Ferrari R (1996). Role of skeletal muscle in the syndrome of chronic heart failure. *J Mol Cell Cardiol* 28, 2275–2285
- 52 Reiken S., Lacampagne A., Zhou H. et al. PKA phosphorylation activates the calcium release channel (ryanodine receptor) in skeletal muscle: defective regulation in heart failure // *J. Coll. Biol.* – 2003. – Vol. 160. – P. 919-928.
- 53 Drexler H & Coats AJ (1996). Explaining fatigue in congestive heart failure. *Annu Rev Med* 47, 241–256.
- 54 Fortin G.D., Zoll J., N'Guessan B. et al. Coordinated changes in mitochondrial function and biogenesis in healthy and diseased human skeletal muscle // *FASEBJ.* – 2005. – Vol. 19, № 1. – P. 43-52.
- 55 Yamauchi T., Kamon J., Minokoshi Y. et al. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase // *Nat. Med.* – 2002. – Vol. 8. – P. 1288-1295.
- 56 Hardie D.G., Pan D.A. Regulation of fatty acid synthesis and oxidation by the AMP-activated protein kinase // *Biochem. Soc. Trans.* – 2002. – Vol. 30. – P. 1064-1070.
- 57 Mettauer B., Zoll J., Sanchez H. et al. Oxidative capacity of skeletal muscle in heart failure patients versus sedentary or active control subjects // *J. Amer. Coll. Cardiology.* – 2001. – Vol. 38. – P. 947-954.

- 58 Garnier A, Fortin D, Delomenie C, Momken I, Veksler V & Ventura-Clapier R (2003). Depressed mitochondrial transcription factors and oxidative capacity in rat failing cardiac and skeletal muscles. *J Physiol* 551, 491–501
- 59 Scarpulla RC. Nuclear activators and coactivators in mammalian mitochondrial biogenesis. *Biochim Biophys Acta* 1576: 1–14, 2002
- 60 Huss JM and Kelly DP. Nuclear receptor signaling and cardiac energetics. *Circ Res* 95: 568–578, 2004
- 61 Barger PM, Brandt JM, Leone TC, Weinheimer CJ, Kelly DP. Deactivation of peroxisome proliferator-activated receptor- α during cardiac hypertrophic growth. *J Clin Invest* 2000;105:1723-1730.
- 62 Karbowska J, Kochan Z, Smolenski RT. Peroxisome proliferator-activated receptor α is downregulated in the failing human heart. *Cell Mol Biol Lett* 2003;8:49-53.
- 63 Huss JM, Kelly DP. Nuclear receptor signaling and cardiac energetics. *Circ Res* 2004;95:568-578.
- 64 Arany Z, Novikov M, Chin S, Ma Y, Rosenzweig A, Spiegelman BM. Transverse aortic constriction leads to accelerated heart failure in mice lacking PPAR- γ coactivator 1 α . *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006;103:10086-10091.
- 65 Suematsu N, Tsutsui H, Wen J, Kang D, Ikeuchi M, Ide T, Hayashidani S, Shiomi T, Kubota T, Hamasaki N & Takeshita A (2003). Oxidative stress mediates tumor necrosis factor- α -induced mitochondrial DNA damage and dysfunction in cardiac myocytes. *Circulation* 107, 1418–1423.
- 66 Haq S, Choukroun G, Lim H, Tymitz KM, del Monte F, Gwathmey J, Grazette L, Michael A, Hajjar R, Force T & Molkentin JD (2001). Differential activation of signal transduction pathways in human hearts with hypertrophy versus advanced heart failure. *Circulation* 103, 670–677.
- 67 Cook SA, Matsui T, Li L & Rosenzweig A (2002). Transcriptional effects of chronic Akt activation in the heart. *J Biol Chem* 277, 22528–22533.
- 68 Molkentin JD & Dorn GW II (2001). Cytoplasmic signaling pathways that regulate cardiac hypertrophy. *Annu Rev Physiol* 63, 391–426.
- 69 Ashrafian H, Redwood C, Blair E & Watkins H (2003). Hypertrophic cardiomyopathy: a paradigm for myocardial energy depletion. *Trends Genet* 19, 263–268.
- 70 Lopaschuk GD, Rebeyka IM & Allard MF (2002). Metabolic modulation: a means to mend a broken heart. *Circulation* 105, 140–142.
- 71 del Monte F, Williams E, Lebeche D, Schmidt U, Rosenzweig A, Gwathmey JK, Lewandowski ED & Hajjar RJ (2001). Improvement in survival and cardiac metabolism after gene transfer of sarcoplasmic reticulum Ca²⁺-ATPase in a rat model of heart failure. *Circulation* 104, 1424–1429