

Copyright © 2018 by Academic Publishing House Researcher s.r.o.



Published in the Slovak Republic  
European Journal of Medicine. Series B  
Has been issued since 2014.  
E-ISSN: 2413-7464  
2018, 5(1): 25-49

DOI: 10.13187/ejm.s.b.2018.1.25  
[www.ejournal27.com](http://www.ejournal27.com)



## Investigation of the Mechanisms of Positive Inotropic Effect of (–)-Epigallocatechin 3-O-gallate

Shunkor S. Khushmatov<sup>a,\*</sup>, Pulat B. Usmanov<sup>a</sup>, Khurshida K. Nadjimova<sup>a</sup>,  
Ulugbek G. Gayibov<sup>a</sup>, Nodira G. Abdulladjanova<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Institute of the Bioorganic Chemistry, Academy of Sciences, Republic of Uzbekistan

### Abstract

The aim of the present study was to determine mechanism of the inotropic effect of (–)-epigallocatechin 3-O-gallate (EGCG) in the rat myocardium. EGCG was isolated from seeds grapes (*Vitis vinifera* L.). Isometric tension forces of preparations of isolated papillary muscle were recorded using a force transducer (Type F30/Model D-79232; Hugo Sachs Elektronik, Germany). EGCG (15–100  $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ) showed dose-dependent a positive inotropic effects in rat papillary muscle contractility. The condition where the maximal effected concentration (150  $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ) of EGCG, the isometric developed force of papillary muscle preparation was decreased from  $67,5\pm 6,2\%$  in comparison with the control group ( $p < 0,05$ ;  $n = 3-4$ ). In these conditions, the  $EC_{50}$  value (the values of concentration for 50 % of the maximal effect) EGCG was  $22,39\ \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$  or  $pD_2$  ( $-\log EC_{50}$ ) = 4,652. In the experiments lead by means of specific experimental technique of a mechanical stretching of myocardium showed, that EGCG (150  $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ) was increased amplitudes II phase (SFR, *slow force response*) from  $33,7\pm 4,9\%$  in comparison with the control group. Pretreatment with amiloride hydrochlorid (1  $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ), a nonselective inhibitor of NHE-1, attenuated the positive inotropic effect of EGCG in the isolated rat papillary muscles. In conclusion, the present study demonstrates that, the positive inotropic effect of EGCG (15–150  $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ) in isometrically contracting papillary muscles seems to be mediated by  $\text{NHE-1} \rightarrow [\text{Na}^+]_{in} \uparrow \rightarrow \text{NCX1} \rightarrow [\text{Ca}^{2+}]_{in} \uparrow$  pathway. These data may serve as a basis for further detailed pharmacological mechanism of action of this compound.

**Keywords:** inotropic effect, papillary muscle, EGCG, NHE-1, NCX1.

### 1. Введение

В Восточной народной медицине тысячелетиями использовали экстракты многих видов растений для лечения различных заболеваний. При этом, среди важнейших классов природных соединений, обуславливающих лечебный эффект лекарственных растений, значительное место занимают полифенольные соединения. В связи с этим, более подробное изучение механизма кардиофармакологического действия полифенольных соединений, выделенных из разного рода растений и выявление среди них перспективных для создания эффективных кардиоактивных лекарственных средств является актуальной проблемой в фармакологии (Хушматов, 2015; Khushmatov, 2015; Khushmatov, 2017).

\* Corresponding author

E-mail addresses: [Khushmatov\\_Sh.S@bk.ru](mailto:Khushmatov_Sh.S@bk.ru) (Sh.S. Khushmatov)

Виноград (*Vitis vinifera* L.) – богатейший источник флавоноидов, содержащий множество полифенольных соединений. Фитохимический анализ показывает, что в составе винограда (*Vitis vinifera* L.) содержится широкий диапазон биологически активных веществ, которые определяют фармакологические лечебные свойства экстракта этого растения. Итак, в косточках *Vitis vinifera* L. выявлено наличие флавоноидов, антоцианов, танины, фенольные кислоты, полифенолы, в том числе катехины (Птицын, 2007; Leifert, Abeywardena, 2007). Полифенольные соединения входящие в состав экстракта винограда (*Vitis vinifera* L.) обладают широким спектром фармакологических свойств (Nagle et al., 2006; Sahin et al., 2010; Hamlaoui et al., 2012; Olchowik et al., 2012; Hsieh et al., 2013; Nimse, Pal, 2015; Singh et al., 2016; Rasines–Perea, Teissedre, 2017).

В настоящее время проведено большое количество экспериментальных исследований по изучению фармакологической активности различных компонентов, выделенных из экстракта косточек винограда. Установлено, что полифенолы, в том числе (–)-эпигаллокатехин-3-О-галлат (EGCG) содержащийся в экстракте косточек винограда (*Vitis vinifera* L.) способен предотвратить рост раковых клеток (Chen, 2012; Sonoda et al., 2014; Kumazoe, Tachibana, 2016), а также снижают вероятность возникновения сердечно-сосудистых заболеваний и является потенциальным агентом при создании фармакологических препаратов для профилактики и лечения множества болезней (Xia et al., 2010; Dinicola et al., 2014; Georgiev et al., 2014).

А также, известно, что долголетие жителей Средиземноморского региона связано с продуктами питания богатыми полифенольными соединениями, входящих в состав винограда (Schini–Kerth et al., 2010). Присутствием полифенольных соединений, в том числе EGCG в составе красного вина, был объяснён так называемый «французским парадоксом». Кардиоваскулярные патологии относительно редко встречаются у жителей Франции, регулярно употребляющих красное вино (Ferrieres, 2004; Барабой, 2009).

Один из главных компонентов экстракта косточек винограда (*Vitis vinifera* L.) – EGCG, как и некоторые другие полифенольные соединения является эффективным индуктором Nrf<sub>2</sub>, индуцируемым активацией антиоксидантных ферментов (глутатион-S-трансферазы, глутатионпероксидазы, гемоксигеназы-1 и др.). Кроме того, предполагается, что кардиопротекторное действие EGCG реализуется вследствие активации системы Keap<sub>1</sub> → Nrf<sub>2</sub> → ARE (Mann et al., 2007; Зенков и др., 2015).

## 2. Релевантность

Несмотря, на многочисленные исследования действий EGCG на экспериментальных животных в условиях *in vitro* и *in vivo*, в настоящее время считается недостаточным механизмы кардиоваскулярных фармакологических действий EGCG для использования в качестве фармацевтического препарата в клинической практике (Li et al., 2012).

Целью настоящего исследования является изучение механизма действий EGCG (Рисунок 1), выделенного из косточек винограда (*Vitis vinifera* L.) на функциональную активность миокарда крысы.

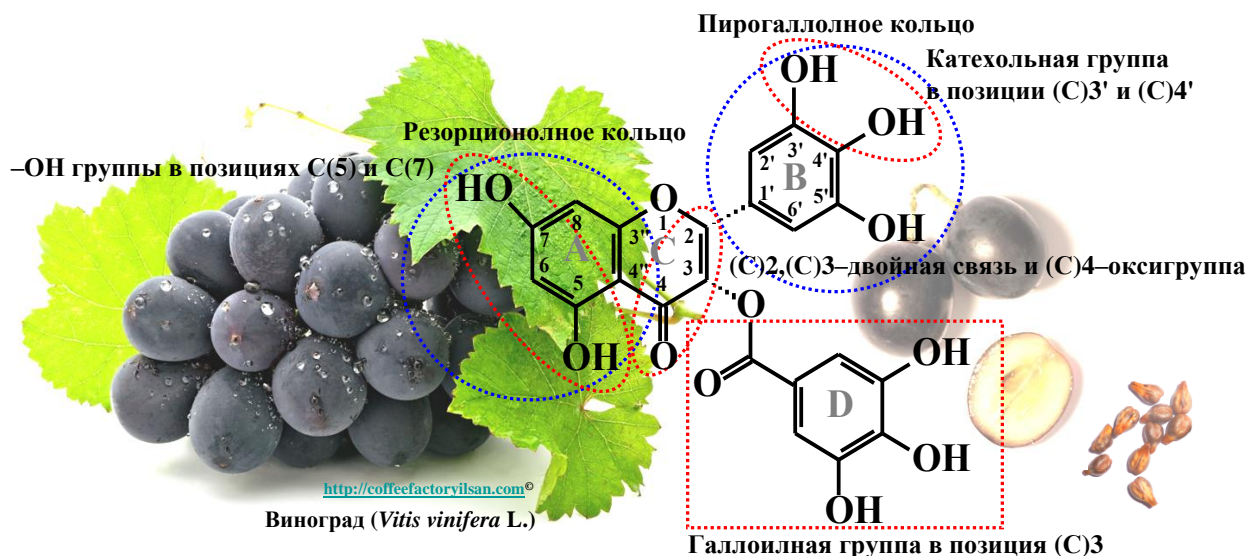
## 3. Материалы и методы

Эксперименты проводились в лаборатории биофизики клетки в Институте биоорганической химии им. акад. А.С.Садыкова АН РУз. Эксперименты выполнялись в соответствии с «Международными рекомендациями по проведению биомедицинских исследований с использованием животных», принятыми Международным советом медицинских научных обществ (CIOMS) в 1985 г.

### 3.1. Приготовление препарата мышцы и регистрация функциональной активности

В экспериментах использовали белых беспородных крысах самцах (150–200 гр.), выращенные в условиях вивария лаборатории фармакологии института биоорганической химии АН РУз при стандартном доступе к корму и воде. Перед экспериментом животных ( $n=16$ ) обездвигивали легким эфирным наркозом (~20 мг/кг массы внутрибрюшинно), после декапитации животных и вскрытия грудной клетки, быстро извлекали сердце и препараты папиллярных мышц помещали в аэрированные физиологические растворы Кребса–Хензелейта следующего состава (в миллимолях): NaCl – 118; KCl – 4,7; CaCl<sub>2</sub> – 2,5;

MgSO<sub>4</sub> – 1,2; KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> – 1,1; глюкоза – 5,5; NaHCO<sub>3</sub> – 25, при поддержание температуре +36±0,5°С с помощью термостата U1 (Болгария) (pH=7,4) (Рисунок 2).



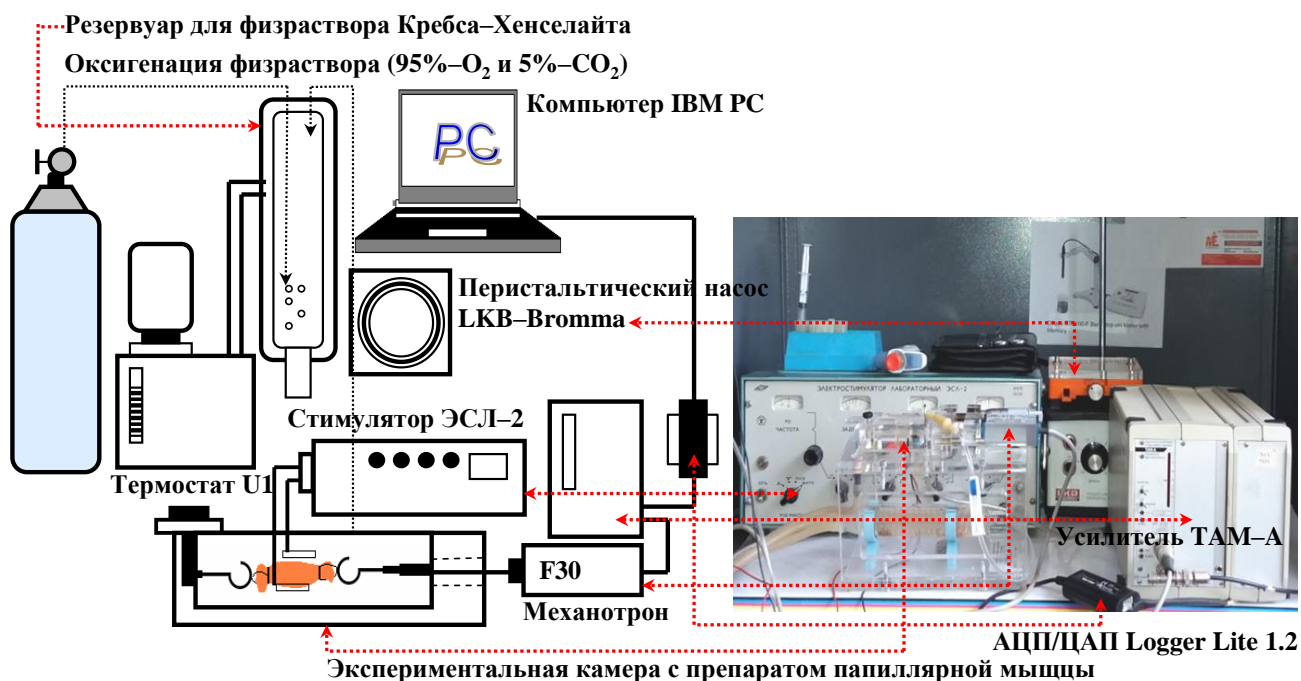
**Рис. 1. Химическая структурная формула (–)-эпигаллокатехин–3–О– галлата (EGCG) (2R, 3R)–5,7–дигидрокси–2–(3, 4, 5–тригидроксибензил)–3, 4–дигидро–2Н–хромен–3–иль 3, 4, 5–тригидроксибензоат.** При этом –ОН группы расположены в позициях С(3)–, С(5)–, С(7)–, С(3')–, С(4')–, С(5')– и галлатный эфир в позиции С(3); Эмпирическая формула соединения – C<sub>22</sub>H<sub>18</sub>O<sub>11</sub>. М. м.=458,372 г/моль) (Пирниязов и др., 2003).



**Рис. 2. Приготовление изолированных мышечных препаратов папиллярной мышцы сердца крысы.** После декапитации и вскрытия грудной клетки, извлекали сердце и вскрывали полость правого желудочка и отпрепарировали папиллярную мышцу. Для экспериментов выбирали препараты длиной ~2–4 мм, диаметром ~0,5–0,8 мм. При этом препарат мышцы закрепляли неподвижно в экспериментальной камере и один конец подсоединяли к штоку датчика натяжения F30 (Модел D–79232; Hugo Sachs Elektronik, Германия) с помощью капроновой петли, закрепленные на его обоих концах препарата.

Растворы оксигенировали карбогеном (O<sub>2</sub>–95 %, CO<sub>2</sub>–5 %) и постоянная перфузия физиологического раствора обеспечивали с помощью перистальтического насоса «LKB Bromma» (Швеция). Изучение влияния EGCG на активность миокарда в условиях *in vitro* с применением методики механографии в изометрическом режиме с помощью преобразователя силы сокращения мышцы типа F30 (Модел D–79232; HSE, Германия), сигнал с датчика натяжения подавался на усилитель (TAM–A, HSE, Германия) и регистрировали в цифровом формате (Logger\_Lite \*.gmb1) при помощи преобразователя

АЦП/ЦАП (LabPro Logger Lite 1.2 (Vernier Software & Technology, Beaverton, США) со специальным программным обеспечением в компьютере IBM PC (Мусаев и др., 2009). Растяжение препарата мышцы осуществляли с помощью микроманипулятора («Mitutoyo»; Япония), привязанного с изометрическим датчиком. Мышцу раздражали с помощью платиновых электродов и стимулятора ЭСЛ-2 (Россия) импульсами прямоугольной формы частотой 0,1–1 Гц, длительностью 10 мс и амплитудой, превышающей пороговую на ~20 % в течение ~45–60 мин. до установления стабильных электромеханических характеристик сокращения препарата мышц. Базовая частота стимулирующих импульсов составляла 0,1 Гц. После периода стабилизации находили длину препарата, при которой мышца развивает максимальное изометрическое напряжение ( $L_{max}$ ), и в этих условиях выполняли все эксперименты (Рисунок 3).



**Рис. 3.** Блок–схема установки для изучения инотропного действия биологически активных соединений на функциональную активность препарата папиллярной мышцы сердца крысы (объяснение в тексте).

### 3.2. Использованные химические реагенты

В работе использовались следующие реактивы: нифедипин гидрохлорид, (±)–пропранолол гидрохлорид («Sigma Chemical Company»; США), диметилсульфоксид (ДМСО), NiCl<sub>3</sub>, GdCl<sub>3</sub>, амилорид гидрохлорид («Sigma–Aldrich»; Германия). Остальные реактивы: NaCl, KCl, CaCl<sub>2</sub>, MgSO<sub>4</sub>, KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, NaHCO<sub>3</sub>, глюкоза, производства России. Все использованные реактивы имеют квалификации «ХЧ» и «ЧДА». EGCG растворяли в диметилсульфоксиде (DMSO). При этом в инкубационной среде концентрации ДМСО не больше 0,01 % и в этой концентрации ДМСО не действует на функциональную активность препарата миокарда. Для изучения кумулятивного инотропного эффекта EGCG добавляли в диапазоне концентраций 1–150 мкМ в экспериментальном ячеек в объеме 5 мл с помощью одноканального механического дозатора PROLINE® («Biohit»; Финляндия). Нифедипин гидрохлорид, (±)–пропранолол гидрохлорид, NiCl<sub>3</sub>, амилорид гидрохлорид растворяли в дистиллированной воде, перегоняемым с помощью дистиллятора марки WSE/4S (MRC, Германия).

### 3.3. Протоколы экспериментов:

1. На первом этапе экспериментов изучали дозозависимое (1–150 мкМ) инотропное действие EGCG на сократительную активность изолированной папиллярной мышцы сердца крысы. При этом, рассчитывали  $EC_{50}$  (концентрация вызывающая подавление силы сокращения на 50 %) для EGCG;

2. В экспериментах изучено участие  $\text{Ca}^{2+}$ -каналов L-типа, локализованными в сарколемме кардиомиоцитов при инотропном действии EGCG. При этом с целью блокады  $\text{Ca}^{2+}$ -каналов были применены нифедипин гидрохлорида (0,01 мкМ) – селективный антагонист  $\text{Ca}^{2+}$ -каналов (Chiba et al., 1978).

3. Изучали участие  $\beta$ -АР кардиомиоцитов при инотропном действии EGCG с помощью пропранолола гидрохлорида (10 мкМ) – блокатора  $\beta$ -АР;

4. Для изучения влияния EGCG на активность  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ -обменника (NHE-1) была использована специфическая методика на изолированной папиллярной мышце крысы, описанная Perez et al., 2011 (Perez et al., 2011). Изучение роли NHE-1 в инотропном эффекте EGCG в экспериментах использовали неселективный антагонист NHE-1 – амилорида гидрохлорида (1 мМ) (Lagadic-Gossmann, Feuvray, 1990).

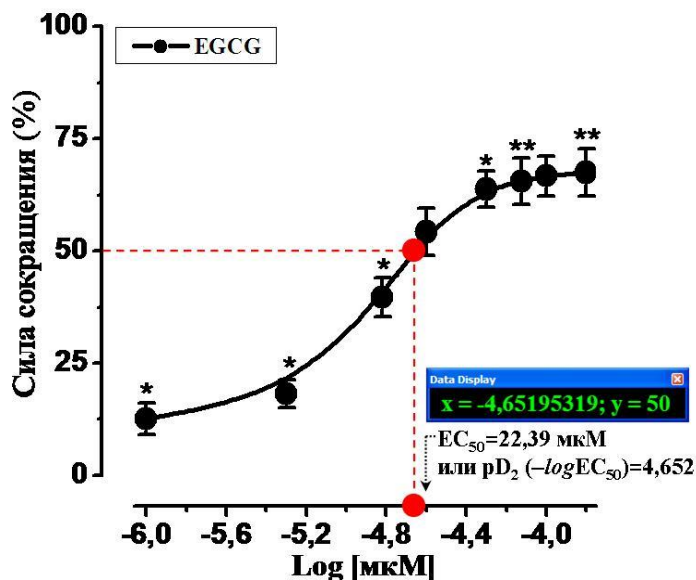
А также, для оценки роли  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -обменника (NCX1) при воздействии EGCG использовали неселективного блокатора этой системы – хлорида никеля ( $\text{NiCl}_2$ ) в концентрациях 10 мМ.

### 3.4. Статистическая обработка результатов

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета прикладных программ OriginLab OriginPro v. 8.5 SR1 (EULA, Northampton, MA 01060-4401, США). Инотропную активность используемых химических реагентов и EGCG рассчитывали процентное (%) отношение амплитуды силы сокращения от контрольного значения с доверительным интервалом ( $\pm$ ). При этом данные представлены в виде  $M \pm m$ , где  $M$  – среднее,  $m$  – стандартная ошибка. Для выявления достоверности изменений до и после влияния алкалоида использовали парный  $t$ -критерий Стьюдента. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,01$  и  $p < 0,05$ .

## 4. Результаты и их обсуждение

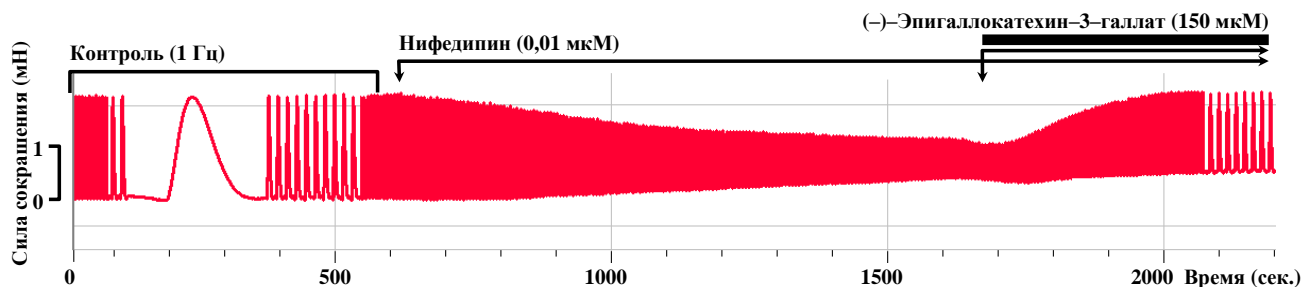
В экспериментах установлено, что EGCG в диапазоне концентрации 15–150 мкМ при частоте стимуляции в 0,1–1 Гц демонстрировал положительный инотропный эффект. При этом, в концентрации 150 мкМ (1 Гц) EGCG увеличивал силу сокращения папиллярной мышцы на  $67,5 \pm 6,2$  % относительно контрольного показателя. В этих условиях значение  $EC_{50}$  для EGCG составляло 22,39 мкМ или  $pD_2 (-\log EC_{50}) = 4,652$  (Рисунок 4).



**Рис. 4. Кривые доза-эффект EGCG.** По оси ординат – сила сокращения мышцы, выраженная в процентах от максимальной. По оси абсцисс – логарифм концентрации EGCG в среде инкубации (мкМ). Стимуляция препарата проводилась с частотой 1 Гц. При этом \* –  $p < 0,05$  и \*\* –  $p < 0,01$  ( $n = 3-4$ )

Одной из причин положительного действия большинства фармакологических агентов является вызываемое ими увеличение концентрации внутриклеточного  $[Ca^{2+}]_{in}$  в кардиомиоцитах в результате активации функции  $Ca^{2+}_L$ -каналов сарколеммы. Для проверки возможного взаимодействия EGCG с  $Ca^{2+}_L$ -каналами нами было изучено их влияние на эффекты нифедипина – специфического блокатора  $Ca^{2+}_L$ -каналов (Chiba et al., 1978).

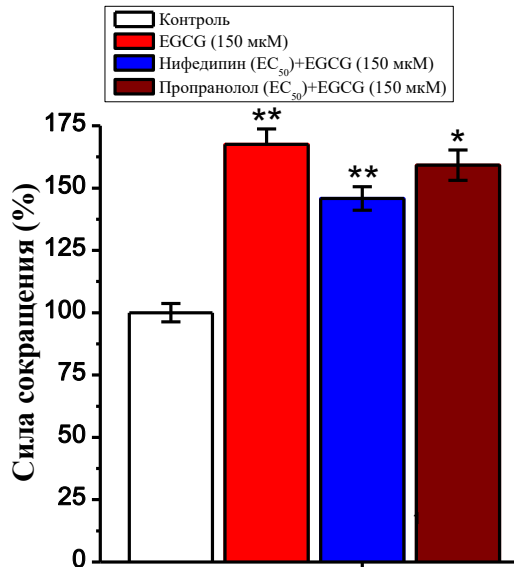
Как показали наши исследования, предварительная инкубация блокатора  $Ca^{2+}_L$ -каналов нифедипина (0,01 мкМ) не устраняла положительный инотропный эффект EGCG (150 мкМ). При этом, было обнаружено, что в присутствии нифедипина (0,01 мкМ) положительный инотропный эффект EGCG (150 мкМ) сохраняется (145,8±4,7% от эффекта нифедипина), что эти результаты могут свидетельствовать о том, что положительный инотропный эффект EGCG не связан с его действием на  $Ca^{2+}_L$ -каналы кардиомиоцитов (Рисунок 6, Рисунок 7).



**Рис. 6.** Действие EGCG (150 мкМ) на сократительную активность папиллярной мышцы сердца крысы в присутствии блокатора потенциал-зависимых  $Ca^{2+}_L$ -каналов – нифедипина (0,01 мкМ). Оригинальная запись сократительных ответов папиллярной мышцы, стрелками указан момент добавления нифедипина (0,01 мкМ) и EGCG (150 мкМ).

Установлено, что  $\beta$ -адренергическая ( $\beta$ -АР) стимуляция при действии некоторых биологически активных веществ, оказывает положительное инотропное действие на миокард млекопитающих, которое обусловлено активацией каскада реакции  $\beta$ -АР → активация аденилатциклаза →  $[cAMP]_{in} \uparrow$  → активация ПКА →  $[Ca^{2+}]_{in} \uparrow$  (Хушматов и др., 2016). Для анализа возможного взаимодействия EGCG с  $\beta$ -АР кардиомиоцитов нами было изучено его влияние на эффекты ( $\pm$ )-пропранолола гидрохлорида (10 мкМ) – специфического блокатора  $\beta$ -АР.

При предварительной инкубации препаратов мышцы ( $\pm$ )-пропранололом (10 мкМ), блокатора  $\beta$ -адренорецептора, наблюдается незначительное уменьшение положительного инотропного эффекта EGCG (150 мкМ). При этом амплитуда силы сокращения папиллярной мышцы при действии EGCG (150 мкМ) увеличивается на 159,2±6,1% относительно эффекта ( $\pm$ )-пропранолола (10 мкМ) (Рисунок 7).

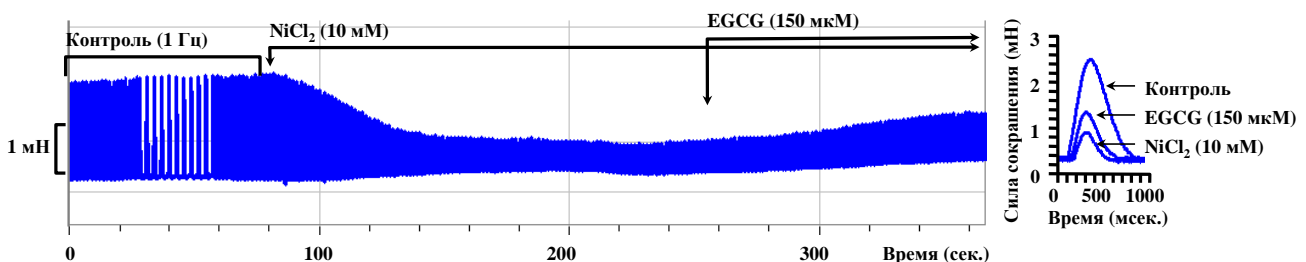


**Рис. 7.** Влияние нифедипина (0,01 мкМ) – блокатора потенциал–зависимых  $\text{Ca}^{2+}_L$ -каналов и ( $\pm$ )–пропранолола (10 мкМ), блокатора  $\beta$ -АР эффекта EGCG (150 мкМ) на сократительную активность папиллярной мышцы сердца крысы. Сила сокращения мышцы, выраженная в процентах от максимальной (\* $p < 0,01$  и \* $p < 0,05$ ) ( $n=3-4$ ). Стимуляция препарата проводилась с частотой 1 Гц.

Анализируя полученные экспериментальные данные, можно предположить, что положительное инотропное действие EGCG не связано с его действием на активность  $\beta$ -АР кардиомиоцитов.

Возможно, увеличение силы сокращения при действии биологически активных веществ, также может вносить свой вклад в увеличение активности обратной функции  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -обменника (NCX1). И так, на следующих сериях экспериментов мы изучали действие EGCG на активность NCX1. Для проверки возможного взаимодействия EGCG с NCX1 нами было изучено их влияние на эффекты  $\text{NiCl}_3$  (10 мМ) – неспецифического блокатора NCX1 (Beyer et al., 1988; Kihara et al., 1994).

Было обнаружено, что в присутствии  $\text{NiCl}_3$  (10 мМ) положительный инотропный эффект EGCG (150 мкМ) сохраняется, но и значительно уменьшается, что эти результаты могут свидетельствовать о том, что положительный инотропный эффект EGCG частично связан с его действием на  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -обменник кардиомиоцитов (Рисунок 8).



**Рис. 8.** Действие EGCG (150 мкМ) на сократительную активность папиллярной мышцы сердца крысы в присутствии блокатора NCX1 –  $\text{NiCl}_3$  (10 мМ). Оригинальная запись сократительных ответов папиллярной мышцы, стрелками указан момент добавления  $\text{NiCl}_3$  (10 мМ) и EGCG (150 мкМ).

А также, предположительно, что положительный инотропный эффект EGCG может быть связан с активацией NHE-1 и NCX1 (Rodney et al., 2009).

**Модуляция активности  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ -обменника при действии EGCG.** Одним из основных принципов современной кардиопротекции является модуляция активности  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ -обменника изоформы 1 (NHE-1). В связи с этим, изучение и характеристика активации/ингибиции функциональной активности NHE-1, как одной из важных фармакологической мишени, и регулируемую с помощью биологически активных веществ является перспективным направлением для создания кардиопротекторных средств (Dhein, Salameh, 1999; Stagg, Terracciano, 2005; Спасов и др., 2013; Тимофеева, 2015).

NHE-1 функционирует как электронейтральный трансмембранный обменник  $[\text{Na}^+]_{in}$  на  $[\text{H}^+]_{out}$  со стехиометрией 1:1, и является основным регулятором гомеостаза  $[\text{pH}]_{in}$  в условиях ацидоза и ишемии/реперфузии, а также участвует в регуляции концентрации  $[\text{Na}^+]_{in}$  в кардиомиоцитах (Weiss et al., 1990; Bers et al., 2003; Piper et al., 2004; Fliegel, 2005; Pedersen et al., 2006; Malo, Fliegel, 2006; Fliegel, 2009). Структура/функция и регуляция NHE-1 подробно описана в некоторых обзорных статьях (Karmazyn et al., 1999; Petrecca et al., 1999; Балаболкин, Белоярцева, 2001; Cingolani et al., 2001; Shigekawa, Iwamoto, 2001). При активации NHE-1 повышается концентрация  $[\text{Na}^+]_{in}$  и активируются реверсионные функции NCX1, которые аккумулируют  $[\text{Ca}^{2+}]_{in}$  в обмен  $[\text{Na}^+]_{in}$  и происходит увеличение силы сокращения миокарда (Pierce, Meng, 1992; Karmazyn, Moffat, 1993; Fliegel, Dyck, 1995; Bluhm, 1998). Патологического изменение  $[\text{Ca}^{2+}]_{in}$  гомеостаза приводит к аритмии, апоптоз/некрозу, инфаркту миокарда, ишемии-реперфузии (Karmazyn, 1988), при этом модуляторы NHE-1 являются перспективными агентами в кардиопротекции (Baudouin, Bateman, 1988; Vasilets et al., 1989; Karmazyn et al., 2005; Sarigianni et al., 2010).

Для изучения влияния EGCG на активность NHE-1 была использована специфическая методика растяжения миокарда на изолированной папиллярной мышце крысы, описанная Perez et al., 2011 (Perez et al., 2011). При этом в течение стабилизации (~45–60 мин.) с помощью микроманипулятора («Mitutoyo»; Япония), установленных в экспериментальной ячейке, прогрессивно растягивали препараты папиллярной мышцы до появления максимальной амплитуды силы сокращения ( $L_{max}$ ) ~98–100%. При этом растяжение препарата папиллярной мышцы продолжалось до тех пор, пока рост активной составляющей силы либо практически останавливался, либо падал, и соответствующую длину считали максимальной ( $L_{max}$  или  $L_0$ ) (Кондратьев и др., 2008; Смолук, Проценко, 2011).

Известно, что максимальная сила сокращения миокарда ( $L_{max}$ ) связано с оптимальной длиной саркомера, который генерирует мышечное волокно, где наибольшее активное изометрическое напряжение и  $\text{Ca}^{2+}$ -чувствительность миофиламентов будут оптимальными (Allen, Kentish, 1985). И так, в ходе дальнейшего растяжения миокарда его изометрическое напряжение падает (Кондратьев и др., 2008). Начальную длину мышцы ( $L_{max}$ ) уменьшали до ~88–90 % и после стабилизации вновь возвращали к исходному уровню как описанны в работах (Kentish, Wrzosek, 1998; Alvarez et al., 1999; Kockskamper et al., 2008; Villa-Abrille et al., 2010) (Рисунок 9).

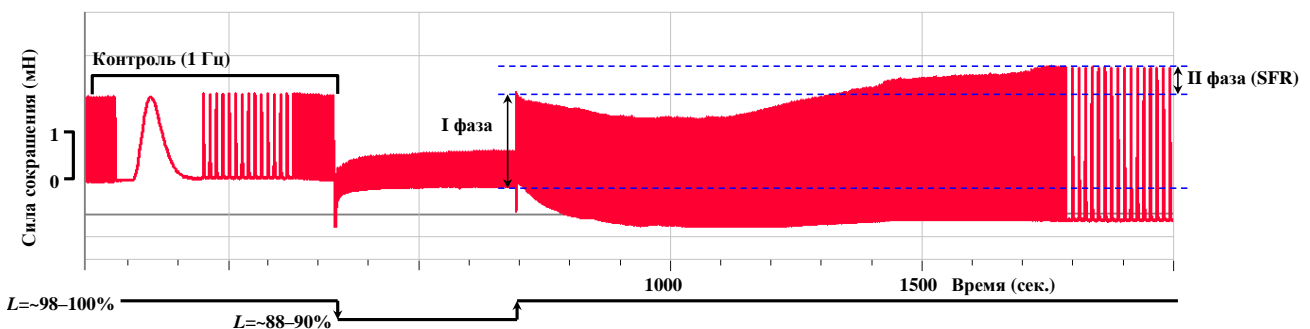
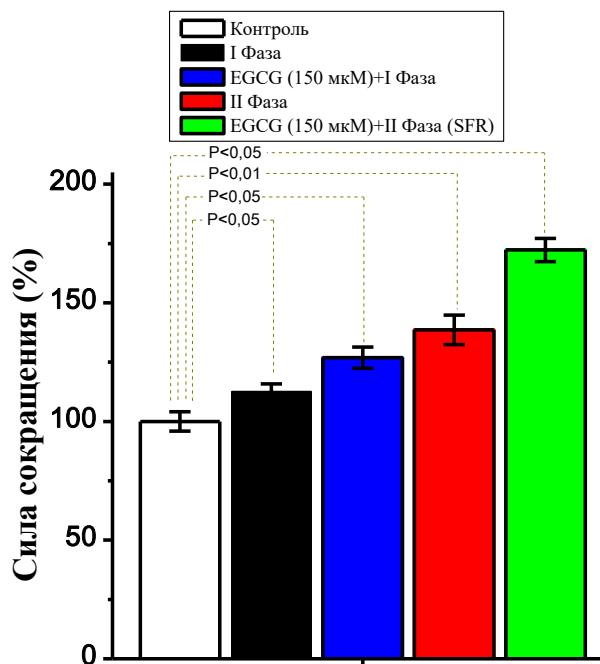


Рис. 9. Изменение изометрического напряжения изолированной папиллярной мышцы при растяжении от ~98–100 % до ~88–90 % и после, стабилизации вновь возвращение на 100 %. Оригинальная запись сократительных ответов папиллярной мышцы, при этом показано изменение амплитуды силы при растяжении с I фазой (быстрое увеличение на  $12,6 \pm 3,3$  % относительно контроля) и II фазой (SFR; на 38,6 % относительно контроля). Частота стимуляции 1 Гц.



Известно, что механическое изменение длины миокарда происходит моментально быстро, т.е. через одно сокращение, увеличение амплитуды силы мышцы, называемая быстрым ответом (I фаза), известное как закон Франка–Старлинга (Ait–Mou et al., 2016) и вслед за I фазой, происходит дальнейшее увеличение силы сокращений (II фаза), известное как медленный ответный эффект (SFR – *Slow force response*), называемая эффектом Анрена (Von Anrep, 1912; Parmley, Chuck, 1973; Villa–Abrille et al., 2010; Katz, 2002; Коновалов, 2013). Установлено, что механизмы развития быстрого ответа миокарда при растяжении связано с увеличением  $Ca^{2+}$ -чувствительности миофиламентов (Calaghan, White, 1999) во II фазе при активации ангиотензин образующего фермента (ACE) через активацию реакции сигнального каскада интегринов (Cingolani et al., 2013) увеличивается концентрация ангиотензина-II (Ang II), который в свою очередь активирует ангиотензиновый рецептор (AT-1) и происходит увеличение внутриклеточной концентрации эндотелина-1 (ET-1), который активирует минералокортикоидный рецептор (MR), который стимулирует рецептор эпидермального фактора роста (EGFR), активирующий митохондриальный оксидативный стресс, индуцирующего генерацию АФК (Garciaarena et al., 2008; Caldiz et al., 2011; Caldiz et al., 2011; Neves et al., 2016). А также, установлено, что ET-1 прямо активирует фермент НАД(Ф)·Н-оксидазу, обуславливающий генерацию АФК (Pimentel et al., 2001; Goette et al., 2002; Caldiz et al., 2007), АФК активируют фосфорилирование NHE-1 через окислительно-восстановительную сигнальную трансдукцию ERK<sub>1/2</sub>-киназа → p<sub>90</sub>RSK (Perez et al., 2001; Calaghan, White, 2001; Brookes et al., 2004; Von Lewinski et al., 2004; Cingolani et al., 2006; Zhang et al., 2009; Diaz et al., 2014; Yeves et al., 2015). В регуляции активности NHE-1 через фосфорилирование, кроме ERK 1/2-киназа → p<sub>90</sub>RSK, участвует MAPK, Rho-связанная киназа (ROCK), Nck-взаимодействующая киназа (NIK), Ca<sup>2+</sup>/кальмодулин зависимая киназа II (CaMKII) (Malo, Fliegel, 2006; Fliegel, 2009). Кроме того, изменение электромеханических параметров миокарда при механическом растяжении, связаны с активацией неселективных ионных каналов (т.е. пропускаемых ионов Na<sup>+</sup>, Ca<sup>2+</sup> и K<sup>+</sup>), чувствительных к растяжению – SAC<sub>NSC</sub> (Zhang et al., 2000; Reed, Kohl, 2014). При этом, выявлено, что амплитуда SFR примерно ~30–40 % связано с активацией SAC<sub>NSC</sub> и, уменьшается при инкубации препарата мышцы блокатором SAC<sub>NSC</sub> – GdCl<sub>3</sub> (10–20 мкМ) или стрептомицином (Nicolosi et al., 2001; Ward, Allen, 2005; Ward et al., 2008). В экспериментах использовали ингибитор SAC<sub>NSC</sub> – хлорида гадолиния (III) (10 мкМ) (Lab et al., 1994; Tavi et al., 1996; Ward, Allen, 2005).

В экспериментах, проведенных с помощью методики механического растяжения миокарда было показано, что EGCG (150 мкМ) увеличивает амплитуду I фазы дополнительно на 14,3±4,4 %, и амплитуду I фазы (SFR) на 33,7±4,9 % относительно контрольного показателя ( $n=3-4, p<0,05$ ) (Рисунок 10).

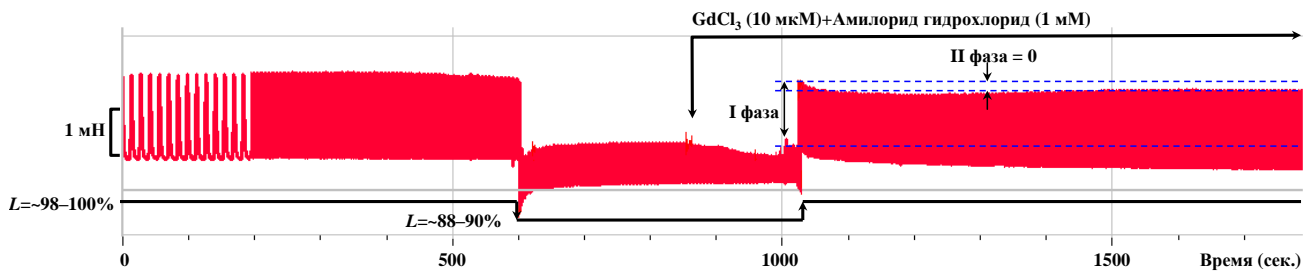


**Рис. 10.** Действие EGCG (150 мкМ) на сократительную активность миокарда при механическом растяжении ( $n=3-4$ ).

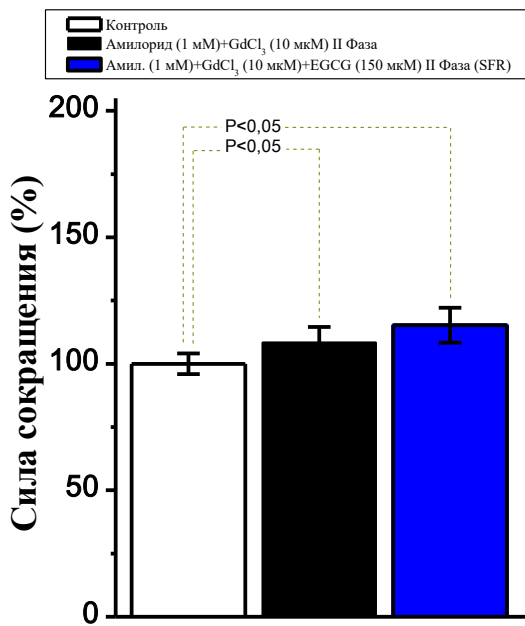
Таким образом, при механическом растяжении быстрого увеличения амплитуды силы сокращения миокарда (I фаза) связано с увеличением  $\text{Ca}^{2+}$ -чувствительного миофиламента (Allen, Kentish, 1985) и медленного увеличения силы в течение ~10–15 минут (II фаза: SFR) связанного с медленным увеличением  $[\text{Ca}^{2+}]_{in}$  через активацию  $\text{NHE-1} \rightarrow \text{NCX1}$  (Alvarez et al., 1999; Chatterjee et al., 2015). Увеличение концентрации  $[\text{Na}^+]_{in}$  в ~1,5–2 раза в цитоплазме и даже, на ~10 %, происходит в условиях гипоксии при увеличении внутриклеточной концентрации кислых метаболитов, снижения внутриклеточного  $pH$  и возникновения ацидоза, активирующий  $\text{NHE-1}$ , который вызывает активацию  $\text{NCX1}$ , в реверсионном режиме, следствием которого становится увеличение  $[\text{Ca}^{2+}]_{in}$  (Долгих, 2005).

Одним из известных ингибиторов  $\text{NHE-1}$  является амилорид (Dhein, Salameh, 1999; Гурова и др., 2011; Гурова и др., 2012) и в экспериментах выявлено, что блокаторы  $\text{NHE-1}$  (амилорид и др.) оказывают кардиопротекторные действия (Kaplan et al., 1995). При этом кардиопротекторное действие амилорида связано с блокированием  $\text{NHE-1}$  и, как следствие, уменьшением повреждающего действия чрезмерной активации  $\text{NHE-1}$  во время ишемии/реперфузии (Weiss et al., 1990). Таким образом, изменение динамики активации  $\text{NHE-1}$  является одним из основных факторов, приводящих к перегрузке  $[\text{Ca}^{2+}]_{in}$  в кардиомиотах. Поэтому актуальным направлением является поиск и исследование модуляторов  $\text{NHE-1}$  в качестве потенциальных фармакологических агентов, способствующих кардиопротекторному действию.

Итак, в экспериментах блокирование  $\text{NHE-1}$  мы проводили амилорид гидрохлоридом (1 мМ). При этом амилорид гидрохлорид (1 мМ) добавляли в среду инкубации и инкубировали ~5 минут до добавления EGCG (150 мкМ). В наших экспериментах показано, что амилорид (1 мМ) незначительно действует на сократительную активность изолированной папиллярной мышцы крысы. Полученные данные сопоставимы с литературными данными (Otani et al., 1990). При этом, инкубация амилоридом (1 мМ) – блокатор  $\text{NHE-1}$  оказывает ингибирующее действие на SFR. В тоже время, в этих условиях положительный инотропный эффект EGCG значительно уменьшается (Рисунок 11, Рисунок 12).



**Рис. 11.** Действие EGCG (150 мкМ) на сократительную активность миокарда при механическом растяжении в условиях блокады NHE-1 с амилоридом (1 мМ). Оригинальная запись

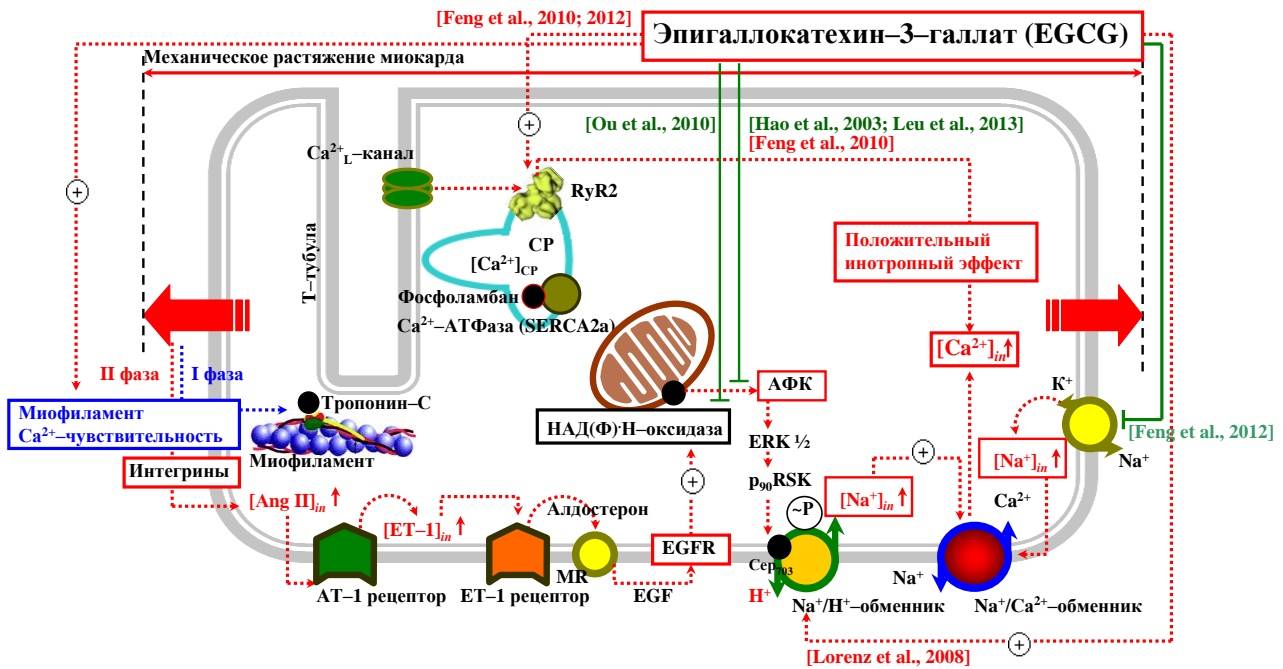


**Рис. 12.** Действие ингибирующего эффекта амилорида (1 мМ) на положительный инотропный эффект EGCG (150 мкМ) на SFR ( $n=3-4$ )

Функционирование NCX1 в «прямом» режиме направлена на удаление  $\text{Ca}^{2+}$  из цитоплазмы в обмен против градиента концентрации  $\text{Na}^+$  в стехиометрии  $1\text{Ca}^{2+}/3\text{Na}^+$ . В условиях увеличения  $[\text{Na}^+]_{in}$ , обусловленных активацией NHE-1 при снижении  $[\text{pH}]_{in}$  или стимуляции каскада реакции при механическом растяжении, инициирует «обратное» реверсионное функционирование NCX1, повышая внутриклеточную концентрацию  $[\text{Ca}^{2+}]_{in}$ .

Анализ литературных и полученных экспериментальных данных показывает, что на основе положительного инотропного действия EGCG может лежать активация реверсионной функции NCX1 через модуляцию активности NHE-1, приводящая к изменению внутриклеточной концентрации ионов  $[\text{Ca}^{2+}]_{in}$  и модуляции сократительной активности кардиомиоцитов (Рисунок 13).

А также, в литературных данных показано, что EGCG уменьшает активность  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФазы (Ochiai et al., 2009; Feng et al., 2012), активирует RyR2 (Feng et al., 2010; Feng et al., 2012), увеличивает  $\text{Ca}^{2+}$ -чувствительный миофиламент в кардиомиоцитах (Wang et al., 2016).



**Рис. 13.** Гипотетический механизм инотропного действия EGCG. При этом,  $[Ca^{2+}]_{in}$  – внутриклеточная концентрация ионов  $Ca^{2+}$ ; Ang II – ангиотензина-II; AT-1 – ангиотензиновый рецептор; EGF – эпидермальный фактор роста; EGFR – рецептор эпидермальный фактор роста; ERK 1/2 – внеклеточно сигнал-регулируемые киназы 1 и 2/внеклеточно-регулируемая MAP-киназы 1 и 2; ET-1 – эндотелин-1; MR – минералокортикоидный рецептор; p90RSK – редокс чувствительная p90 рибосомальная киназа s6; RyR2 – рианодинный рецептор саркоплазматического ретикулума; SERCA2a –  $Ca^{2+}$ -АТФаза саркоплазматического ретикулума; АФК – активных форм кислорода; НАД(Ф)Н – никотинамидадениндинуклеотидфосфата; CP – саркоплазматический ретикулум.

## 5. Заключение

Анализ литературных и полученных экспериментальных данных показывает, что на основе положительного инотропного действия EGCG может лежать комплексная модуляция функций NCX1 через активацию NHE-1 и блокады  $Na^+/K^+$ -АТФазы, а также активацию  $Ca^{2+}$ -транспортирующих систем CP (RyR2), приводящая к изменению внутриклеточной концентрации ионов  $[Ca^{2+}]_{in}$  и увеличение сократительной активности кардиомиоцитов (рис. 13).

И так, EGCG является одним из перспективных агентов для создания эффективного фармакологического препарата обладающего комплексным кардиопротекторным действием (McKay, Blumberg, 2007; Othman et al., 2017). Полученные результаты могут иметь важное значение при поиске и создании лекарственных средств с кардиопротекторными свойствами на основе EGCG.

## 6. Благодарности

Работа выполнена при финансовой поддержке Программы исследований АН РУз (Проект ФА-Ф-6-004 «Комплексная характеристика механизмов модуляции перспективных мишеней сердечных и гладкомышечных клеток для разработки адекватных подходов терапии сердечно-сосудистых заболеваний»). Авторы выражают искреннюю благодарность руководителю экспериментально-технологической лаборатории Института биоорганической химии им. акад. А.С.Садыкова АН РУз – д.х.н., проф. С.М.Мавлянову за любезное предоставление (–)–эпигаллокатехин-3–галлата.

## 7. Конфликт интересов

Конфликт интересов не заявляется.

Список использованных сокращений: EGCG – (–)-epigallocatechin 3-O-gallate; HSE – Hugo Sachs Elektronik;  $[Ca^{2+}]_i$  – внутриклеточная концентрация ионов  $Ca^{2+}$ ; ACE (Angiotensin-converting enzyme) ангиотензин образующий фермент; Ang II – (Angiotensin II) ангиотензин-II; ARE – (Antioxidant response element) промоторный антиоксидант-респонсивный элемент; CaM – (Calmodulin) кальмодулин; CIOMS – (The Council for International Organizations of Medical Sciences) Международный совет медицинских научных обществ; EGF – (Epidermal growth factor) эпидермальный фактор роста; EGFR – (epidermal growth factor receptor) рецептор эпидермальный фактор роста; eNOS – (Endothelial nitric oxide synthase) эндотелиальная синтаза оксида азота; ERK  $\frac{1}{2}$  – (Extracellular signal-regulated protein kinases/Extracellular regulated MAP kinase) внеклеточный сигнал-регулируемые киназы 1 и 2/ внеклеточно-регулируемое MAP-киназы 1 и 2; ET-1 – (Endothelin-1) эндотелин-1; Jak2 – (Janus kinase 2) янус-киназа 2; Keap1 – (Kelch ECH associating protein-1) репрессорный белок; L-NAME – (N $\omega$ -nitro-L-arginine methyl ester) N $\omega$ -нитро-L-аргинин метиловый эфир; MR – (Mineralocorticoid receptor) минералокортикоидный рецептор; NF- $\kappa$ B – (Nuclear factor  $\kappa$ B) ядерный фактор каппа-би; NHE-1 – (Sodium/hydrogen exchanger-1) натрий/протонный обменник первой изоформы; Nrf2 – (Nuclear factor erythroid 2-related factor) фактор транскрипции 2; p90RSK – (Redox-sensitive kinases/p90 ribosomal S6 kinase) редокс чувствительный p90 рибосомальная киназа s6; RyR2 – (Ryanodine receptor 2) рианодиновый рецептор; SACNSC – (Stretch-activated non-selective cation channels) неселективный катионный канал активируемых с растяжением (чувствительные к растяжению/механозависимые); SERCA2a – (Sarco(end)plasmic reticulum  $Ca^{2+}$  ATPase 2)  $Ca^{2+}$ -АТФаза сарко-эндоплазматического ретикулума; SFR – (Slow force response) медленный инотропный эффект;  $\beta$ -AR – (Beta-adrenergic receptors)  $\beta$ -адренорецептор; АН РУз – Академии Наук Республики Узбекистан; АФК – активные формы кислорода (на англоязычных литературах ROS – Reactive oxygen species); ГЦ – растворимая гуанилатциклаза; ДМСО – диметилсульфоксид; EC $_{50}$  – (half maximal effective concentration) концентрация, вызывающий эффект на 50%; MAPK – (Mitogen-activated protein kinase) митоген-активируемая протеинкиназа; НАД(Ф)•Н – никотинамидадениндинуклеотидфосфат; ПКС – протеинкиназа C; ПКГ – протеинкиназа G; СР – саркоплазматический ретикулум; цГМФ – циклический гуанозинмонофосфат.

### Литература

- Балаболкин, Белоярцева, 2001 – Балаболкин М.И., Белоярцева, М.Ф. Роль  $Na^+/H^+$ -обменника в патогенезе сахарного диабета 2 типа. *Сахарный диабет*, 2001, 2: 49–55.
- Барабой, 2009 – Барабой, В.А. Фенольные соединения виноградной фенольные соединения виноградной лозы: структура, антиоксидантная активность, применение. *Биотехнологія*, 2009, 2(2): 67–75.
- Гурова и др., 2011 – Гурова, Н.А., Спасов, А.А., Питерсен, А.С. Метод изучения влияния новых соединений на активность натрий/водородного обменника. *Вестник ВолГМУ*, 2011, 2(38): 70–72.
- Гурова и др., 2012 – Гурова, Н.А., Питерсен, А.С., Федорчук, В.Ю., Косолапова, Д.В. Влияние амилорида на активность  $Na^+/H^+$ -обменника тромбоцитов. *Волгоградский научно-медицинский журнал*, 2012, 2: 19–21.
- Долгих, 2005 – Долгих, В.Т. Патогенетическая значимость перегрузки кардиомиоцитов  $Ca^{2+}$  в развитии постреанимационной недостаточности сердца. *Бюллетень СО РАМН*, 2005, 3(117): 7–13.
- Зенков и др., 2015 – Зенков, Н.К., Колпаков, А.Р., Меньщикова, Е.Б. Редокс-чувствительная система Keap $_1$ /Nrf $_2$ /ARE как фармакологическая мишень при сердечно-сосудистой патологии. *Сибирский научный медицинский журнал*, 2015, 35(5): 5–25.
- Кондратьев и др., 2008 – Кондратьев, Д.В., Казанский, В.Е., Камкин, А.Г. Роль кальция в реакции сердца на механическое воздействие. *Успехи физиологических наук*, 2008, 39(3): 3–28.
- Коновалов, 2013 – Коновалов, П.В. Медленный инотропный ответ в неоднородном миокарде. Автореферат дисс. ... к.б.н. (03.03.01–физиология). 2013: 3–5.
- Мусаев и др., 2009 – Мусаев, М.М., Усманов, П.Б., Рахматов, Ф.А., Хушматов, Ш.С. Программа для ЭВМ «Анализ кинетики мышечного сокращения». Государственное

патентное ведомство РУз. Свидетельство № DGU 01873. 18.12.2009 г. *Официальный бюллетень*, 2009, 1(9): 170–171.

**Пирниязов и др., 2003** – Пирниязов, А.Ж., Абдулладжанова, Н.Г., Мавлянов, С.М., Камаев, Ф.Г., Долимов, Д.Н. (2003). Полифенолы косточек *Vitis vinifera*. *Химия природных соединений*, 2003, 4: 281–285.

**Птицын, 2007** – Птицын, А.В. Технология выделения флавоноидов винограда *Vitis vinifera* сорта «Изабелла» для косметики и изучение их свойств // Автореферат дисс. ... к.х.н. (03.00.23–биотехнология), 2007: 3–18.

**Смолюк, Проценко, 2011** – Смолюк, Л.Т., Проценко, Ю.Л. Вязкоупругий гистерезис папиллярной мышцы // *Российский журнал биомеханики*, 2011, 15(2:52): 24–31.

**Спасов и др., 2013** – Спасов, А.А., Гурова, Н.А., Харитоновна, М.В. Структура и биологическая роль NHE-1. Фармакологическая регуляция его активность. *Экспериментальная и клиническая фармакология*, 2013, 76(1): 43–48.

**Тимофеева, 2015** – Тимофеева, А.С. Фармакологические свойства производных циклических гуанидинов – ингибиторов  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ -обмена. Дисс. ... к. мед.н. (14.03.06–фармакология, клиническая фармакология). 2015: 190.

**Хушматов и др., 2016** – Хушматов, Ш.С., Агзамова, М.А., Баратов, К.А., Инагамов, У.К., Исаев, И.М. Кардиотоническое действие циклоартанового гликозида – астрагалозида VII. *European Journal of Medicine*, 2016, 5(1): 18–25.

**Хушматов, 2015** – Хушматов, Ш.С., Махмудов, Р.Р., Мавлянов, С.М. Сравнительное изучение инотропной и антиаритмической активности флавоноидов – кверцетина, рутина и (+)катехина. *Российский кардиологический журнал*, 2015, 11(127): 35–41.

**Ait-Mou et al., 2016** – Ait-Mou, Y., Hsu, K., Farman, G.P., Kumar, M., Greaser, M.L., Irving, T.C., De Tombe P.P. Titin strain contributes to the Frank-Starling law of the heart by structural rearrangements of both thin- and thick-filament proteins. *PNAS*, 2016, 1–6.

**Allen, Kentish, 1985** – Allen, D.G., Kentish, J.C. The cellular basis of the length-tension relation in cardiac muscle. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 1985, 17: 821–840.

**Alvarez et al., 1999** – Alvarez, B.V., Perez, N.G., Ennis, I.L., De Hurtado, M.C.C., Cingolani, H.E. Mechanisms underlying the increase in force and  $\text{Ca}^{2+}$  transient that follow stretch of cardiac muscle: a possible explanation of the Anrep effect. *Circ Res.*, 1999, 85: 716–722.

**Baudouin, Bateman, 1988** – Baudouin, S.V., Bateman, N.T. Effect of amiloride on contractility of rat cardiac muscle exposed to chronic hypercapnia and acute acidosis. *Cardiovasc. Res.*, 1988, 22(11): 754–758.

**Bers et al., 2003** – Bers, D.M., Barry, W.H., Despa, S. Intracellular  $\text{Na}^+$  regulation in cardiac myocytes. *Cardiovascular Research*, 2003, 57(4): 897–912.

**Beyer et al., 1988** – Beyer, T., Hergeroder, W., Ravens, U. Effects of bivalent cations on post-rest adaptation in guinea-pig heart muscle. *Gen. Physiol. Biophys.*, 1988, 7: 329–344.

**Bluhm, 1998** – Bluhm, W.F., Lew, W.Y.W., Garfinkel, A., McCulloch, A.D. Mechanisms of length history-dependent tension in an ionic model of the cardiac myocyte. *Am. J. Physiol.*, 1998, 274 (*Heart Circ Physiol*, 43): H1032–H1040.

**Brookes et al., 2004** – Brookes, P.S., Yoon, Y., Robotham, J.L., Anders, M.W., Sheu, S.-S. Calcium, ATP, and ROS: a mitochondrial love-hate triangle. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.*, 2004, 287: C817–C833.

**Calaghan, White, 1999** – Calaghan, S.C., White, E. The role of calcium in the response of cardiac muscle to stretch. *Prog. Biophys. Mol. Biol.*, 1999, 71: 59–90.

**Calaghan, White, 2001** – Calaghan, S.C., White, E. Contribution of angiotensin II, endothelin 1 and the endothelium to the slow force response to stretch in ferret papillary muscle. *Pflugers. Arch*, 2001, 441: 514–520.

**Caldiz et al., 2007** – Caldiz, C.I., Garcarena, C.D., Dulce, R.A., Novaretto, L.P., Yeves, A.M., Ennis, I.L., Cingolani, H.E., Chiappe de Cingolani, G., Perez, N.G. Mitochondrial reactive oxygen species activate the slow force response to stretch in feline myocardium. *J. Physiol.*, 2007, 584: 895–905.

**Caldiz et al., 2011** – Caldiz, C.I., Diaz, R.G., Nolly, M.B., De Cingolani, G.E.C., Ennis, I.L., Cingolani, H.E., Perez, N.G. Mineralocorticoid receptor activation is crucial in the signalling pathway leading to the Anrep effect. *The Journal of Physiology*, 2011, 589(24): 6051–6061.

Chatterjee et al., 2015 – Chatterjee, S., Fujiwara, K., Perez, N.G., Ushio–Fukai, M., Fisher, A.B. (2015). Mechanosignaling in the vasculature: emerging concepts in sensing, transduction and physiological responses. *Am. J. Physiol. Heart Circ Physiol.*, 2015, 308: H1451–H1462.

Chen, 2012 – Chen, J. (2012). Prevention of obesity–associated colon cancer by (–)–epigallocatechin–3 gallate and curcumin. *Transl. Gastrointest. Cancer*, 2012, 1(3): 243– 249.

Chiba et al., 1978 – Chiba S., Furukawa Y., Kobayashi M. Effect of nifedipine on frequency–force relationship in isolated dog left ventricular muscle. *Japan J. Pharmacol*, 1978, 28(783): 1–3.

Cingolani et al., 2001 – Cingolani, H.E., Perez, N.G., De Hurtado, M.C.C. An autocrine/paracrine mechanism triggered by myocardial stretch induces changes in contractility. *News Physiol. Sci.*, 2001, 16: 88–91.

Cingolani et al., 2006 – Cingolani, H.E., Villa–Abrille, M.C., Cornelli, M., Nolly, A., Ennis, I.L., Garcarena, C., Suburo, A.M., Torbidoni, V., Correa, M.V., De Hurtado, M.C.C., Aiello, E.A. The positive inotropic effect of angiotensin II role of endothelin–1 and reactive oxygen species. *Hypertension*, 2006, 47: 727–734.

Cingolani et al., 2013 – Cingolani, H.E., Perez, N.G., Cingolani, O.H., Ennis, I.L. The Anrep effect: 100 years later. *Am. J. Physiol. Heart Circ Physiol.*, 2013, 304: H175–H182.

Dhein, Salameh, 1999 – Dhein, S., Salameh, A. Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup>–exchange inhibition by cariporide (HOE 642): a new principle in cardiovascular medicine. *Cardiovascular Drug Reviews*, 1999, 17(2): 134–146.

Diaz et al., 2014 – Diaz, R.G., Perez, N.G., Morgan, P.E., Villa–Abrille, M.C., Caldiz, C.I., Nolly, M.B., Portiansky, E.L., Ennis, I.L., Cingolani, H.E. Myocardial mineralocorticoid receptor activation by stretching and its functional consequences. *Hypertension*, 2014, 63: 112–118.

Dinicola et al., 2014 – Dinicola, S., Cucina, A., Antonacci, D., Bizzarri, M. Anticancer Effects of grape seed extract on human cancers: a review. *J. Carcinog. Mutagen*, 2014, S8: 1–14.

Ennis et al., 2013 – Ennis, I.L., Aiello, E.A., Cingolani, H.E., Perez, N.G. The autocrine/paracrine loop after myocardial stretch: mineralocorticoid receptor activation. *Current Cardiology Reviews*, 2013, 9: 230–240.

Feng et al., 2010 – Feng, W., Cherednichenko, G., Ward, C.W., Padilla, I.T., Cabrales, E., Lopez, J.R., Eltit, J.M., Allen, P.D., Pessah, I.N. Green tea catechins are potent sensitizers of ryanodine receptor type 1 (RyR1). *Biochemical Pharmacology*, 2010, 80: 512–521.

Feng et al., 2012 – Feng, W., Hwang, H.S., Kryshnal, D.O., Yang, T., Padilla, I.T., Tiwary, A.K., Puschner, B., Pessah, I.N., Knollmann, B.C. Coordinated regulation of murine cardiomyocyte contractility by nanomolar (–)–epigallocatechin–3–gallate, the major green tea catechin. *Mol Pharmacol*, 2012, 82: 993–1000.

Ferrieres, 2004 – Ferrieres, J. The french paradox: lessons for other countries. *Heart*, 2004, 90: 107–111.

Fliegel, 2005 – Fliegel L. The Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup>–exchanger isoform 1. *Int. J. Biochem. Cell. Biol.*, 2005, 37(1): 33–37.

Fliegel, 2009 – Fliegel, L. Regulation of the Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup>–exchanger in the healthy and diseased myocardium. *Expert Opin. Ther. Targets*, 2009, (1): 55–68.

Fliegel, Dyck, 1995 – Fliegel, L., Dyck, J.R.B. Molecular biology of the cardiac sodium/hydrogen exchanger. *Cardiovasc Res.*, 1995, 29: 155–159.

Garcarena et al., 2008 – Garcarena, C.D., Caldiz, C.I., Correa, M.V., Schinella, G.R., Mosca, S.M., De Cingolani, G.E.C., Cingolani, H.E., Ennis, I.L. Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup>–exchanger–1 inhibitors decrease myocardial superoxide production via direct mitochondrial action. *J. Appl. Physiol.*, 2008, 105: 1706–1713.

Georgiev et al., 2014 – Georgiev, V., Ananga, A., Tsoleva, V. Recent advances and uses of grape flavonoids as nutraceuticals. *Nutrients*, 2014, 6: 391–415.

Goette et al., 2002 – Goette, A., Lendeckel, U., Klein, H.U. Signal transduction systems and atrial fibrillation. *Cardiovascular Research*, 2002, 54: 247–258.

Hamlaoui et al., 2012 – Hamlaoui, S., Mokni, M., Limam, N., Zouaoui, K., Ben Rayana, M.C., Carrier, A., Limam, F., Amri, M., Marzouki, L., Aouani, E. Protective effect of grape seed and skin extract on garlic–induced erythrocyte oxidative stress. *Journal of Physiology and Pharmacology*, 2012, 63(4): 381–388.

Hsieh et al., 2013 – Hsieh, S.-R., Hsu, C.-S., Lu, C.-H., Chen, W.-C., Chiu, C.-H., Liou, Y.-M. Epigallocatechin-3-gallate-mediated cardioprotection by Akt/GSK-3 $\beta$ /caveolin signalling in H9c2 rat cardiomyoblasts. *Journal of Biomedical Science*, 2013, 20(86): 1–13.

Kaplan et al., 1995 – Kaplan, S.H., Yang, H., Gilliam, D.E., Shen, J., Lemasters, J.J., Cascio, W.E. Hypercapnic acidosis and dimethyl amiloride reduce reperfusion induced cell death in ischaemic ventricular myocardium. *Cardiovasc Res*, 1995, 29: 231–238.

Karmazyn et al., 1999 – Karmazyn, M., Gan, X.T., Humphreys, R.A., Yoshida, H., Kusumoto, K. The myocardial Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup>-exchange structure, regulation, and its role in heart disease. *Circ Res*, 1999, 85: 777–786.

Karmazyn et al., 2005 – Karmazyn, M., Sawyer, M., Fliegel, L. The Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup>-exchanger: a target for cardiac therapeutic intervention. *Current Drug Targets – Cardiovascular & Haematological Disorders*, 2005, 5: 1–13.

Karmazyn, 1988 – Karmazyn, M. Amiloride enhances postischemic ventricular recovery: possible role of Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup>-exchange. *Am. J. Physiol. (Heart Circ. Physiol.)*, 24, 1988: 255. H608–H615.

Karmazyn, Moffat, 1993 – Karmazyn, M., Moffat, M.P. Role of Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup>-exchange in cardiac physiology and pathophysiology: mediation of myocardial reperfusion injury by the pH paradox. *Cardiovasc. Res.*, 1993, 27: 915–924.

Katz, 2002 – Katz A.M. Ernest Henry Starling, his predecessors, and the «Law of the Heart». *Circulation*, 2002, 106: 2986–2992.

Kentish, Wrzosek, 1998 – Kentish, J.C., Wrzosek, A. Changes in force and cytosolic Ca<sup>2+</sup> concentration after length changes in isolated rat ventricular trabeculae. *Journal of Physiology*, 1998, 506(2): 431–444.

Khushmatov, 2015 – Khushmatov, Sh.S., Eshbakova, K.A., Alimova, D. The inotropic effects of 3',4'-dimethyl quercetin in isolated rat papillary muscle. *European Journal of Medicine*, 2015, 9(3): 170–179.

Khushmatov, 2017 – Khushmatov, Sh.S., Usmanov, P.B., Inogamov, U.K., Toshmatov, Z.O., Aisa, H.A., Eshbakova, K.A. Possible involvement of NO-synthase in inotropic effect of 4',5'-dihydroxy-7-methoxyflavon in rat cardiac muscle. *Open Access Journal of Translational Medicine & Research (USA)*, 2017, 1(3):00014: 2/1–2/7.

Kihara et al., 1994 – Kihara, Y., Sasayama, S., Inoko, M., Morgan, J.P. Sodium/calcium exchange modulates intracellular calcium overload during posthypoxic reoxygenation in mammalian working myocardium. Evidence from aequorin-loaded ferret ventricular muscles. *J. Clin. Invest.*, 1994, 93(3): 1275–1284.

Kockskamper et al., 2008 – Kockskamper, J., Khafaga, M., Grimm, M., Elgner, A., Walther, S., Kockskamper, A., Von Lewinski, D., Post, H., Grossmann, M., Dorge, H., Gottlieb, P.A., Sachs, F., Eschenhagen, T., Schondube, F.A., Pieske, B. Angiotensin II and myosin light-chain phosphorylation contribute to the stretch-induced slow force response in human atrial myocardium. *Cardiovascular Research*, 2008, 79: 642–651.

Kumazoe, Tachibana, 2016 – Kumazoe, M., Tachibana, H. Anti-cancer effect of EGCG and its mechanisms. *Functional Foods in Health and Disease*, 2016, 6(1): 70–78.

Lab et al., 1994 – Lab, M.J., Zhou, B.Y., Spencer, C.I., Horner, S.M., Seed, W.A. Effects of gadolinium on length-dependent force in guinea-pig papillary muscle. *Exp. Physiol.*, 1994, 79: 249–255.

Lagadic-Gossmann, Feuvray, 1990 – Lagadic-Gossmann, D., Feuvray, D. Decreased sensitivity of contraction to changes of intracellular pH in papillary muscle from diabetic rat hearts. *Journal of Physiology*, 1990, 422: 481–497.

Leifert, Abeywardena, 2007 – Leifert, W.R., Abeywardena, M.Y. Cardioprotective actions of grape polyphenols. *Nutrition Research*, 2007, 28: 729–737.

Li et al., 2012 – Li, M., Liu, J.T., Pang, X.M., Han, C.J., Mao, J.J. Epigallocatechin-3-gallate inhibits angiotensin II and interleukin-6-induced C-reactive protein production in macrophages. *Pharmacol Rep.*, 2012, 64(4): 912–918.

Malo, Fliegel, 2006 – Malo M.E., Fliegel, L. Physiological role and regulation of the Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup>-exchanger. *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 2006, 84(11): 1081–1095.



Mann et al., 2007 – Mann, G.E., Rowlands, D.J., Li, F.Y.L., De Winter, P., Siow, R.C.M. Activation of endothelial nitric oxide synthase by dietary isoflavones: Role of NO in Nrf<sub>2</sub>-mediated antioxidant gene expression. *Cardiovascular Research*, 2007, 75: 261–274.

McKay, Blumberg, 2007 – McKay, D.L., Blumberg, J.B. Roles for epigallocatechin gallate in cardiovascular disease and obesity: an introduction // *Journal of the American College of Nutrition*, 2007, 26(4): 362S–365S.

Nagle et al., 2006 – Nagle, D.G., Ferreira, D., Zhou, Y.D. Epigallocatechin-3-gallate (EGCG): chemical and biomedical perspectives. *Phytochemistry*, 2006, 67: 1849–1855.

Neves et al., 2016 – Neves, J.S., Leite-Moreira, A.M., Neiva-Sousa, M., Almeida-Coelho, J., Castro-Ferreira, R., Leite-Moreira, A.F. Acute myocardial response to stretch: what we (don't) know. *Front Physiol.*, 2016, 6(408): 1–11.

Nicolosi et al., 2001 – Nicolosi, A.C., Kwok, C.S., Contney, S.J., Olinger, G.N., Bosnjak, Z.J. Gadolinium prevents stretch-mediated contractile dysfunction in isolated papillary muscles. *Am. J. Physiol. Heart Circ Physiol.*, 2001, 280: P.H1122–H1128.

Nimse, Pal, 2015 – Nimse, S.B., Pal, D. Free radicals, natural antioxidants, and their reaction mechanisms. *RSC Adv.*, 2015, 5: 27986–28006.

Ochiai et al., 2009 – Ochiai, H., Takeda, K., Soeda, S., Tahara, Y., Takenaka, H., Abe, K., Hayashi, Y., Noguchi, S., Inoue, M., Schwarz, S., Schwarz, W., Kawamura, M. Epigallocatechin-3-gallate is an inhibitor of Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase by favoring the E1 conformation. *Biochem. Pharmacol.*, 2009, 78: 1069–1074.

Olchowik et al., 2012 – Olchowik, E., Lotkowski, K., Mavlyanov, S., Abdullajanova, N., Ionov, M., Bryszewska, M., Zamaraeva, M. Stabilization of erythrocytes against oxidative, and hypotonic stress by tannins isolated from sumac leaves (*Rhus typhina* L.) and grape seeds (*Vitis vinifera* L.). *Cellular and Molecular Biology Letters*, 2012, 7(3): 333–348.

Otani et al., 1990 – Otani, H., Uriu, T., Hara, M., Inoue, M., Omori, K., Cragoe, E.J., Inagaki, C. Effects of inhibitors of protein kinase C and Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup>-exchange on α<sub>1</sub>-adrenoceptor-mediated inotropic responses in the rat left ventricular papillary muscle. *Br J Pharmacol*, 1990, 100: 207–210.

Othman et al., 2017 – Othman, A.I., Elkomy, M.M., El-Missiry, M.A., Dardor M. Epigallocatechin-3-gallate prevents cardiac apoptosis by modulating the intrinsic apoptotic pathway in isoproterenol-induced myocardial infarction. *European Journal of Pharmacology*, 2017, 794: 27–36.

Parmley, Chuck, 1973 – Parmley, W.W., Chuck L. Length-dependent changes in myocardial contractile state. *Am. J. Physiol.*, 1973, 224: 1195–1199.

Pedersen et al., 2006 – Pedersen, S.F., O'Donnell, M.E., Anderson, S.E., Cala, P.M. Physiology and pathophysiology of Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup>-exchange and Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-2Cl<sup>-</sup>-cotransport in the heart, brain, and blood. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, 2006, 291: R1–R25.

Perez et al., 2001 – Perez, N.G., De Hurtado, M.C., Cingolani, H.E. Reverse mode of the Na<sup>+</sup>/Ca<sup>2+</sup>-exchange after myocardial stretch: underlying mechanism of the slow force response. *Circ Res*, 2001, 88: 376–382.

Perez et al., 2011 – Perez, N.G., Nolly, M.B., Roldan, M.C., Villa-Abrille, M.C., Cingolani, E., Portiansky, E.L., Alvarez, B.V., Ennis, I.L., Cingolani H.E. Silencing of NHE-1 blunts the slow force response to myocardial stretch. *J. Appl. Physiol.*, 2011, 111: 874–880.

Petrecce et al., 1999 – Petrecce, K., Atanasiu, R., Grinstein, S., Orlowski, J., Shrier, A. Subcellular localization of the Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup>-exchanger NHE-1 in rat myocardium. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 1999, 276: H709–H717.

Pierce, Meng, 1992 – Pierce, G.N., Meng, H. The role of sodium-proton exchange in ischemic/reperfusion injury in the heart. *Am J Cardiovasc Pathol*, 1992, 4: 91–102.

Pimentel et al., 2001 – Pimentel, D.R., Amin, J.K., Xiao, L., Miller, T., Viereck, J., Oliver-Krasinski, J., Baliga, R., Wang, J., Siwik, D.A., Singh, K., Pagano, P., Colucci, W.S., Sawyer, D.B. Reactive oxygen species mediate amplitude-dependent hypertrophic and apoptotic responses to mechanical stretch in cardiac myocytes. *Circ Res.*, 2001, 89: 453–460.

Piper et al., 2004 – Piper, H.M., Abdallah, Y., Schafer, C. The first minutes of reperfusion: a window of opportunity for cardioprotection. *Cardiovascular Research*, 2004, 61: 365–371.

Rasines-Perea, Teissedre, 2017 – Rasines-Perea, Z., Teissedre, P.-L. Grape polyphenols' effects in human cardiovascular diseases and diabetes. *Molecules*, 2017, 22(68): 1–19.

Reed, Kohl, 2014 – Reed, A., Kohl, P., Peyronnet, R. Molecular candidates for cardiac stretch-activated ion channels. *Global Cardiology Science and Practice*, 2014, 14: 19. 1–17.

Rodney et al., 2009 – Rodney, G.G., Cabrales, E., Pessah, I.N., Feng, W. Cardiac Ca<sup>2+</sup> release channel/RyR2 – molecular mechanism of green tea extract epigallocatechin-3-gallate. *Biophysical Journal*, 2009, 577–Pos B456: 96(3:1). 112a.

Sahin et al., 2010 – Sahin, K., Tuzcu, M., Gencoglu, H., Dogukan, A., Timurkan, M., Sahin, N., Aslan, A., Kucuk O. Epigallocatechin-3-gallate activates Nrf2/HO-1 signaling pathway in cisplatin-induced nephrotoxicity in rats. *Life Sciences*. 2010. 87. pp. 240–245.

Sarigianni et al., 2010 – Sarigianni, M., Tsapas, A., Mikhailidis, D.P., Kaloyianni, M., Koliakos, G., Fliegel, L., Paletas K. Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup>-exchanger-1: a link with atherogenesis? *Expert Opin Investig Drugs*, 2010, 19(12): 1545–1556.

Schini-Kerth et al., 2010 – Schini-Kerth, V.B., Auger, C., Etienne-Selloum, N., Chataigneau, T. Cardiovascular Pharmacology – Endothelial control. Chapter 6 – Polyphenol-induced endothelium-dependent relaxations: Role of NO and EDHF, 2010, 60: 133–175.

Shigekawa, Iwamoto, 2001 – Shigekawa, M., Iwamoto, T. Cardiac Na<sup>+</sup>/Ca<sup>2+</sup>-exchange. Molecular and pharmacological aspects. *Circulation Research*, 2001, 88: 864.

Singh et al., 2016 – Singh, N.A., Mandal, A.K.A., Khan Z.A. Potential neuroprotective properties of epigallocatechin-3-gallate (EGCG). *Nutrition Journal*, 2016, 15(60): 2–17.

Sonoda et al., 2014 – Sonoda, J.-I., Ikeda, R., Baba, Y., Narumi, K., Kawachi, A., Tomishige, E., Nishihara, K., Takeda, Y., Yamada, K., Sato, K., Motoya T. Green tea catechin, epigallocatechin-3-gallate, attenuates the cell viability of human non-small-cell lung cancer A549 cells via reducing Bcl-xL expression. *Experimental and therapeutic medicine*, 2014, E8: 59–63.

Stagg, Terracciano, 2005 – Stagg M.A., Terracciano C.M.N. Less Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup>-exchanger to treat heart failure: a simple solution for a complex problem? *Cardiovascular Research*, 2005, 65(1): 10–12.

Tavi et al., 1996 – Tavi, P., Laine, M., Weckstrom, M. Effect of gadolinium on stretch-induced changes in contraction and intracellularly recorded action- and afterpotentials of rat isolated atrium. *British Journal of Pharmacology*, 1996, 118: 407–413.

Vasilets et al., 1989 – Vasilets, L.A., Mokh, V.P., Khodorov, B.I. Prevention of reperfusion-induced arrhythmia by Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup>-exchange block. *Kardiologiia*, 1989, 29(2): 91–94.

Villa-Abrille et al., 2010 – Villa-Abrille, M.C., Caldiz, C.I., Ennis, I.L., Nolly, M.B., Casarini, M.J., De Cingolani, G.E.C., Cingolani, H.E., Perez, N.G. The Anrep effect requires transactivation of the epidermal growth factor receptor. *J. Physiol.*, 2010, 588(9): 1579–1590.

Von Anrep, 1912 – Von Anrep, G. On the part played by the suprarenals in the normal vascular reactions of the body. *J. Physiol.*, 2012, 45: 307–317.

Von Lewinski et al., 2004 – Von Lewinski, D., Stumme, B., Fialka, F., Luers, C., Pieske, B. Functional relevance of the stretch-dependent slow force response in failing human myocardium. *Circ. Res.*, 2004, 94: 1392–1398.

Wang et al., 2016 – Wang, X., Zhang, Z., Wu, G., Nan, C., Shen, W., Hua, Y., Huang, X. Green tea extract catechin improves internal cardiac muscle relaxation in RCM mice. *Journal of Biomedical Science*, 2016, 23:51: 1–8.

Ward et al., 2008 – Ward, M.L., Williams, I.A., Chu, Y., Cooper, P.J., Ju, Y.K., Allen, D.G. Stretch-activated channels in the heart: contributions to length-dependence and to cardiomyopathy. *Prog. Biophys. Mol. Biol.*, 2008, 97(2–3): 232–249.

Ward, Allen, 2005 – Ward, M.L., Allen, D.G. Mechanisms underlying the stretch-dependent slow inotropic response in isolated mouse myocardium. *Proceedings of the Australian Physiological Society*, 2005, 36: 105.

Weiss et al., 1990 – Weiss, R.G., Lakatta, E.G., Gerstenblith, G. Effects of amiloride on metabolism and contractility during reoxygenation in perfused rat hearts. *Circulation Research*, 1990, 66: 1012–1022.

Xia et al., 2010 – Xia, E.-Q., Deng, G.-F., Guo, Y.-J., Li, H.-B. Biological activities of polyphenols from Grapes. *International Journal of Molecular Sciences*, 2010, 11: 622–646.

Yeves et al., 2015 – Yeves, A.M., Caldiz, C.I., Aiello, E.A., Villa-Abrille, M.C., Ennis, I.L. Reactive oxygen species partially mediate high dose angiotensin II-induced positive inotropic effect in cat ventricular myocytes. *Cardiovasc Pathology*, 2015, 24(4): 236–240.

Zhang et al., 2000 – Zhang, Y.H., Youm, J.B., Sung, H.K., Lee, S.H., Ryu, S.Y., Ho, W.K., Earm, Y.E. Stretch-activated and background non-selective cation channels in rat atrial myocytes. *J. Physiol.*, 2000, 523: 607–619.

Zhang et al., 2009 – Zhang, Y.H., Dingle, L., Hall, R., Casadei, B. The role of nitric oxide and reactive oxygen species in the positive inotropic response to mechanical stretch in the mammalian myocardium. *Biochimica et Biophysica Acta*, 2009, 1787: 811–817.

## References

Khushmatov i dr., 2015 – Khushmatov, Sh.S., Maxmudov, R.R., Mavlyanov, S.M. (2015). Sravnitelnoe izuchenie inotropnoy i antiaritmicheskoy aktivnosti flavonoidov – kversetina, rutina i (+)kateksina. *Rossiyskiy kardiologicheskiy jurnal*. 11(127): 35–41. [in Russian]

Khushmatov, 2017 – Khushmatov, Sh.S., Usmanov, P.B., Inogamov, U.K., Toshmatov, Z.O., Aisa, H.A., Eshbakova, K.A. (2017). Possible involvement of NO-synthase in inotropic effect of 4',5'-dihydroxy-7-methoxyflavon in rat cardiac muscle. *Open Access Journal of Translational Medicine & Research (USA)*, 1(3):00014: 2/1–2/7.

Khushmatov, 2015 – Khushmatov, Sh.S., Eshbakova, K.A., Alimova, D. (2015). The inotropic effects of 3',4'-dimethyl quercetin in isolated rat papillary muscle. *European Journal of Medicine*, 9(3): 170–179.

Ptitsyn, 2007 – Ptitsyn, A.V. (2007). Texnologiya vydeleniya flavonoidov vinograda *Vitis vinifera* sorta «Izabella» dlya kosmetiki i izuchenie ih svoystv. Avtoreferat diss. ... k.x.n. (03.00.23–biotexnologiya): 3–18. [in Russian]

Leifert, Abeywardena, 2007 – Leifert, W.R., Abeywardena, M.Y. (2007). Cardioprotective actions of grape polyphenols. *Nutrition Research*, 28: 729–737.

Nagle et al., 2006 – Nagle, D.G., Ferreira, D., Zhou, Y.D. (2006). Epigallocatechin-3-gallate (EGCG): chemical and biomedical perspectives. *Phytochemistry*, 67: 1849–1855.

Singh et al., 2016 – Singh, N.A., Mandal, A.K.A., Khan Z.A. (2016). Potential neuroprotective properties of epigallocatechin-3-gallate (EGCG). *Nutrition Journal*, 15(60): 2–17.

Sahin et al., 2010 – Sahin, K., Tuzcu, M., Gencoglu, H., Dogukan, A., Timurkan, M., Sahin, N., Aslan, A., Kucuk O. (2010). Epigallocatechin-3-gallate activates Nrf2/HO-1 signaling pathway in cisplatin-induced nephrotoxicity in rats. *Life Sciences*. 2010. 87. – P.240–245.

Hamlaoui et al., 2012 – Hamlaoui, S., Mokni, M., Limam, N., Zouaoui, K., Ben Rayana, M.C., Carrier, A., Limam, F., Amri, M., Marzouki, L., Aouani, E. (2012). Protective effect of grape seed and skin extract on garlic-induced erythrocyte oxidative stress. *Journal of Physiology and Pharmacology*, 63(4): 381–388.

Olchowik et al., 2012 – Olchowik, E., Lotkowski, K., Mavlyanov, S., Abdullajanova, N., Ionov, M., Bryszewska, M., Zamaraeva, M. (2012). Stabilization of erythrocytes against oxidative and hypotonic stress by tannins isolated from sumac leaves (*Rhus typhina* L.) and grape seeds (*Vitis vinifera* L.). *Cellular and Molecular Biology Letters*, 7(3): 333–348.

Hsieh et al., 2013 – Hsieh, S.-R., Hsu, C.-S., Lu, C.-H., Chen, W.-C., Chiu, C.-H., Liou, Y.-M. (2013). Epigallocatechin-3-gallate-mediated cardioprotection by Akt/GSK-3 β/caveolin signalling in H9c2 rat cardiomyoblasts. *Journal of Biomedical Science*, 20(86): 1–13.

Nimse, Pal, 2015 – Nimse, S.B., Pal, D. (2015). Free radicals, natural antioxidants, and their reaction mechanisms. *RSC Adv*, 5: 27986–28006.

Rasines-Perea, Teissedre, 2017 – Rasines-Perea, Z., Teissedre, P.-L. (2017). Grape polyphenols' effects in human cardiovascular diseases and diabetes. *Molecules*, 22(68): 1–19.

Chen, 2012 – Chen, J. (2012). Prevention of obesity-associated colon cancer by (-)-epigallocatechin-3 gallate and curcumin. *Transl. Gastrointest. Cancer*, 1(3): 243–249.

Sonoda et al., 2014 – Sonoda, J.-I., Ikeda, R., Baba, Y., Narumi, K., Kawachi, A., Tomishige, E., Nishihara, K., Takeda, Y., Yamada, K., Sato, K., Motoya T. (2014). Green tea catechin, epigallocatechin-3-gallate, attenuates the cell viability of human non-small-cell lung cancer A549 cells via reducing Bcl-xL expression. *Experimental and therapeutic medicine*, E8: 59–63.

Kumazoe, Tachibana, 2016 – Kumazoe, M., Tachibana, H. (2016). Anti-cancer effect of EGCG and its mechanisms. *Functional Foods in Health and Disease*, 6(1): 70–78.

Xia et al., 2010 – Xia, E.-Q., Deng, G.-F., Guo, Y.-J., Li, H.-B. (2010). Biological activities of polyphenols from Grapes. *International Journal of Molecular Sciences*, 11: 622–646.

- Dinicola et al., 2014 – Dinicola, S., Cucina, A., Antonacci, D., Bizzarri, M. (2014). Anticancer Effects of grape seed extract on human cancers: a review. *J. Carcinog. Mutagen*, S8: 1–14.
- Georgiev et al., 2014 – Georgiev, V., Ananga, A., Tsolova, V. (2014). Recent advances and uses of grape flavonoids as nutraceuticals. *Nutrients*, 6: 391–415.
- Schini–Kerth et al., 2010 – Schini–Kerth, V.B., Auger, C., Etienne–Selloum, N., Chataigneau, T. (2010). Cardiovascular Pharmacology – Endothelial control. Chapter 6 – Polyphenol–induced endothelium–dependent relaxations: Role of NO and EDHF. 60: 133–175.
- Ferrieres, 2004 – Ferrieres, J. (2004). The french paradox: lessons for other countries. *Heart*, 90: 107–111.
- Baraboy, 2009 – Baraboy, V.A. (2009). Fenolnye soedineniya vinogradnoy lozy: struktura, antioksidantnaya aktivnost, primeneniye. *Biotekhnologiya*, 2(2): 67–75. [in Russian]
- Mann et al., 2007 – Mann, G.E., Rowlands, D.J., Li, F.Y.L., De Winter, P., Siow, R.C.M. (2007). Activation of endothelial nitric oxide synthase by dietary isoflavones: Role of NO in Nrf<sub>2</sub>–mediated antioxidant gene expression. *Cardiovascular Research*, 75: 261–274.
- Zenkov i dr., 2015 – Zenkov, N.K., Kolpakov, A.R., Menshikova, Y.B. (2015). Redoks–chuvstvitel'naya sistema Keap<sub>1</sub>/Nrf<sub>2</sub>/ARE kak farmakologicheskaya mishen pri serdechno–sosudistoy patologii. *Sibirskiy nauchniy meditsinskiy jurnal*, 35(5): 5–25. [in Russian]
- Li et al., 2012 – Li, M., Liu, J.T., Pang, X.M., Han, C.J., Mao, J.J. (2012). Epigallocatechin–3–gallate inhibits angiotensin II and interleukin–6–induced C–reactive protein production in macrophages. *Pharmacol Rep*, 64(4): 912–918.
- Pirniyazov i dr., 2003 – Pirniyazov, A.J., Abdulladjanova, N.G., Mavlyanov, S.M., Kamaev, F.G., Dolimov, D.N. (2003). Polifenoly kostochek *Vitis vinifera*. *Ximiya prirodnyx soedineniy*. 4: 281–285. [in Russian]
- Musaev i dr., 2009 – Musaev, M.M., Usmanov, P.B., Raxmatov, F.A., Khushmatov, Sh.S. (2009). Programma dlya EVM «Analiz kinetiki myshechnogo sokrasheniya». Gosudarstvennoe patentnoe vedomstvo RUz. Sviditelstvo № DGU 01873. 18.12.2009 g. *Ofitsialniy byulleten*. 1(9): 170–171. [in Russian]
- Chiba et al., 1978 – Chiba S., Furukawa Y., Kobayashi M. (1978). Effect of nifedipine on frequency–force relationship in isolated dog left ventricular muscle. *Japan J. Pharmacol.*, 28(783): 1–3.
- Perez et al., 2011 – Perez, N.G., Nolly, M.B., Roldan, M.C., Villa–Abrille, M.C., Cingolani, E., Portiansky, E.L., Alvarez, B.V., Ennis, I.L., Cingolani H.E. (2011). Silencing of NHE–1 blunts the slow force response to myocardial stretch. *J. Appl. Physiol.*, 111: 874–880.
- Lagadic–Gossmann, Feuvray, 1990 – Lagadic–Gossmann, D., Feuvray, D. Decreased sensitivity of contraction to changes of intracellular ph in papillary muscle from diabetic rat hearts. *Journal of Physiology*, 422: 481–497.
- Khushmatov i dr., 2016 – Khushmatov, Sh.S., Agzamova, M.A., Baratov, K.A., Inagamov, U.K., Isaev, I.M. (2016). Kardiotonicheskoe deystvie sikloartanovogo glikozida – astragalozida VII. *European Journal of Medicine*. 5(1): 18–25. [in Russian]
- Beyer et al., 1988 – Beyer, T., Hergeroder, W., Ravens, U. (1988). Effects of bivalent cations on post–rest adaptation in guinea–pig heart muscle. *Gen. Physiol. Biophys*, 7: 329–344.
- Kihara et al., 1994 – Kihara, Y., Sasayama, S., Inoko, M., Morgan, J.P. (1994). Sodium/calcium exchange modulates intracellular calcium overload during posthypoxic reoxygenation in mammalian working myocardium. Evidence from aequorin–loaded ferret ventricular muscles. *J. Clin. Invest.*, 93(3): 1275–1284.
- Rodney et al., 2009 – Rodney, G.G., Cabrales, E., Pessah, I.N., Feng, W. (2009). Cardiac Ca<sup>2+</sup> release channel/RyR2 – molecular mechanism of green tea extract epigallocatechin–3–gallate. *Biophysical Journal*, 577–Pos B456: 96(3:1). 112a.
- Spasov i dr., 2013 – Spasov, A.A., Gurova, N.A., Xaritonova, M.V. (2013). Struktura i biologicheskaya rol NHE–1. Farmakologicheskaya regulyasiya yego aktivnost. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*. 76(1): 43–48. [in Russian]
- Timofeeva, 2015 – Timofeeva, A.S. (2015). Farmakologicheskie svoystva proizvodnyx siklicheskiy guanidinov – inhibitorov Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup>–obmena. Diss. ... k.med.n. (14.03.06–farmakologiya, klinicheskaya farmakologiya): 190. [in Russian]

**Dhein, Salameh, 1999** – Dhein, S., Salameh, A. (1999). Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup>-exchange inhibition by cariporide (HOE 642): a new principle in cardiovascular medicine. *Cardiovascular Drug Reviews*, 17(2): 134–146.

**Stagg, Terracciano, 2005** – Stagg M.A., Terracciano C.M.N. (2005). Less Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup>-exchanger to treat heart failure: a simple solution for a complex problem? *Cardiovascular Research*, 65(1): 10–12.

**Weiss et al., 1990** – Weiss, R.G., Lakatta, E.G., Gerstenblith, G. (1990). Effects of amiloride on metabolism and contractility during reoxygenation in perfused rat hearts. *Circulation Research*, 66: 1012–1022.

**Bers et al., 2003** – Bers, D.M., Barry, W.H., Despa, S. (2003). Intracellular Na<sup>+</sup> regulation in cardiac myocytes. *Cardiovascular Research*, 57(4): 897–912.

**Piper et al., 2004** – Piper, H.M., Abdallah, Y., Schafer, C. (2004). The first minutes of reperfusion: a window of opportunity for cardioprotection. *Cardiovascular Research*, 61: 365–371.

**Fliegel, 2005** – Fliegel L. (2005). The Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup>-exchanger isoform 1. *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, 37(1): 33–37.

**Pedersen et al., 2006** – Pedersen, S.F., O'Donnell, M.E., Anderson, S.E., Cala, P.M. (2006). Physiology and pathophysiology of Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup>-exchange and Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-2Cl<sup>-</sup>-cotransport in the heart, brain, and blood. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, 291: R1–R25.

**Malo, Fliegel, 2006** – Malo M.E., Fliegel, L. (2006). Physiological role and regulation of the Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup>-exchanger. *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 84(11): 1081–1095.

**Fliegel, 2009** – Fliegel, L. (2009). Regulation of the Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup>-exchanger in the healthy and diseased myocardium. *Expert Opin. Ther. Targets*, (1): 55–68.

**Karmazyn et al., 1999** – Karmazyn, M., Gan, X.T., Humphreys, R.A., Yoshida, H., Kusumoto, K. (1999). The myocardial Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup>-exchange structure, regulation, and its role in heart disease. *Circ. Res.*, 85: 777–786.

**Petrecca et al., 1999** – Petrecca, K., Atanasiu, R., Grinstein, S., Orlowski, J., Shrier, A. (1999). Subcellular localization of the Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup>-exchanger NHE-1 in rat myocardium. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 276: H709–H717.

**Balabolkin, Beloyarseva, 2001** – Balabolkin, M.I., Beloyarseva, M.F. (2001). Rol Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup>-obmennika v patogeneze saxarnogo diabeta 2 tipa. *Saxarniy diabet*. 2: 49–55. [in Russian]

**Cingolani et al., 2001** – Cingolani, H.E., Perez, N.G., De Hurtado, M.C.C. (2001). An autocrine/paracrine mechanism triggered by myocardial stretch induces changes in contractility. *News Physiol Sci*, 16: 88–91.

**Shigekawa, Iwamoto, 2001** – Shigekawa, M., Iwamoto, T. (2001). Cardiac Na<sup>+</sup>/Ca<sup>2+</sup>-exchange. Molecular and pharmacological aspects. *Circulation Research*, 88: 864.

**Pierce, Meng, 1992** – Pierce, G.N., Meng, H. (1992). The role of sodium-proton exchange in ischemic/reperfusion injury in the heart. *Am. J. Cardiovasc. Pathol.*, 4: 91–102.

**Karmazyn, Moffat, 1993** – Karmazyn, M., Moffat, M.P. (1993). Role of Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup>-exchange in cardiac physiology and pathophysiology: mediation of myocardial reperfusion injury by the pH paradox. *Cardiovasc. Res.*, 27: 915–924.

**Fliegel, Dyck, 1995** – Fliegel, L., Dyck, J.R.B. (1995). Molecular biology of the cardiac sodium/hydrogen exchanger. *Cardiovasc. Res.*, 29: 155–159.

**Bluhm, 1998** – Bluhm, W.F., Lew, W.Y.W., Garfinkel, A., McCulloch, A.D. (1998). Mechanisms of length history-dependent tension in an ionic model of the cardiac myocyte. *Am. J. Physiol.*, 274 (*Heart Circ Physiol*, 43): H1032–H1040.

**Karmazyn, 1988** – Karmazyn, M. (1988). Amiloride enhances postischemic ventricular recovery: possible role of Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup>-exchange. *Am. J. Physiol. (Heart Circ Physiol)*, 24: 255. H608–H615.

**Baudouin, Bateman, 1988** – Baudouin, S.V., Bateman, N.T. (1988). Effect of amiloride on contractility of rat cardiac muscle exposed to chronic hypercapnia and acute acidosis. *Cardiovasc. Res.*, 22(11): 754–758.

**Vasilets et al., 1989** – Vasilets, L.A., Mokh, V.P., Khodorov, B.I. (1989). Prevention of reperfusion-induced arrhythmia by Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup>-exchange block. *Kardiologiia*, 29(2): 91–94.

**Karmazyn et al., 2005** – Karmazyn, M., Sawyer, M., Fliegel, L. (2005). The Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup>-exchanger: a target for cardiac therapeutic intervention. *Current Drug Targets – Cardiovascular & Haematological Disorders*, 5: 1–13.

[Sarigianni et al., 2010](#) – Sarigianni, M., Tsapas, A., Mikhailidis, D.P., Kaloyianni, M., Koliakos, G., Fliegel, L., Paletas K. (2010). Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup>-exchanger-1: a link with atherogenesis? *Expert Opin Investig Drugs*, 19(12): 1545–1556.

[Kondratev i dr., 2008](#) – Kondratev, D.V., Kazanskiy, V.Y., Kamkin A.G. (2008). Rol kalsiya v reakcii serdsa na mexanicheskoe vozdeystvie. *Uspexi fiziologicheskix nauk*, 39(3): 3–28. [in Russian]

[Smolyuk, Protsenko, 2011](#) – Smolyuk, L.T., Protsenko, Yu.L. (2011). Vyazkouprugiy gisterezis papillyarnoy myshsy. *Rossiyskiy jurnal biomexaniki*, 15(2:52): 24–31. [in Russian]

[Allen, Kentish, 1985](#) – Allen, D.G., Kentish, J.C. (1985). The cellular basis of the length-tension relation in cardiac muscle. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 17: 821–840.

[Kentish, Wrzosek, 1998](#) – Kentish, J.C., Wrzosek, A. (1998). Changes in force and cytosolic Ca<sup>2+</sup> concentration after length changes in isolated rat ventricular trabeculae. *Journal of Physiology*, 506(2): 431–444.

[Alvarez et al., 1999](#) – Alvarez, B.V., Perez, N.G., Ennis, I.L., De Hurtado, M.C.C., Cingolani, H.E. (1999). Mechanisms underlying the increase in force and Ca<sup>2+</sup> transient that follow stretch of cardiac muscle: a possible explanation of the Anrep effect. *Circ Res.*, 85: 716–722.

[Kockskamper et al., 2008](#) – Kockskamper, J., Khafaga, M., Grimm, M., Elgner, A., Walther, S., Kockskamper, A., Von Lewinski, D., Post, H., Grossmann, M., Dorge, H., Gottlieb, P.A., Sachs, F., Eschenhagen, T., Schondube, F.A., Pieske, B. (2008). Angiotensin II and myosin light-chain phosphorylation contribute to the stretch-induced slow force response in human atrial myocardium. *Cardiovascular Research*, 79: 642–651.

[Villa-Abrille et al., 2010](#) – Villa-Abrille, M.C., Caldiz, C.I., Ennis, I.L., Nolly, M.B., Casarini, M.J., De Cingolani, G.E.C., Cingolani, H.E., Perez, N.G. (2010). The Anrep effect requires transactivation of the epidermal growth factor receptor. *J. Physiol.*, 588(9): 1579–1590.

[Ait-Mou et al., 2016](#) – Ait-Mou, Y., Hsu, K., Farman, G.P., Kumar, M., Greaser, M.L., Irving, T.C., De Tombe P.P. (2016). Titin strain contributes to the Frank-Starling law of the heart by structural rearrangements of both thin- and thick-filament proteins. *PNAS*, 1–6.

[Von Anrep, 1912](#) – Von Anrep, G. (2012). On the part played by the suprarenals in the normal vascular reactions of the body. *J. Physiol.*, 45: 307–317.

[Parmley, Chuck, 1973](#) – Parmley, W.W., Chuck L. (1973). Length-dependent changes in myocardial contractile state. *Am. J. Physiol.*, 224: 1195–1199.

[Katz, 2002](#) – Katz A.M. (2002). Ernest Henry Starling, his predecessors, and the «Law of the Heart». *Circulation*, 106: 2986–2992.

[Konovalov, 2013](#) – Konovalov, P.V. (2013). Medlennyi inotropniy otvet v neodnorodnom miokarde. Avtoreferat diss. ... k.b.n. (03.03.01–fiziologiya): 3–5. [in Russian]

[Calaghan, White, 1999](#) – Calaghan, S.C., White, E. (1999). The role of calcium in the response of cardiac muscle to stretch. *Prog. Biophys. Mol. Biol.*, 71: 59–90.

[Cingolani et al., 2013](#) – Cingolani, H.E., Perez, N.G., Cingolani, O.H., Ennis, I.L. (2013). The Anrep effect: 100 years later. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 304: H175–H182.

[Garciaarena et al., 2008](#) – Garciaarena, C.D., Caldiz, C.I., Correa, M.V., Schinella, G.R., Mosca, S.M., De Cingolani, G.E.C., Cingolani, H.E., Ennis, I.L. (2008). Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup>-exchanger-1 inhibitors decrease myocardial superoxide production via direct mitochondrial action. *J. Appl. Physiol.*, 105: 1706–1713.

[Caldiz et al., 2011](#) – Caldiz, C.I., Diaz, R.G., Nolly, M.B., De Cingolani, G.E.C., Ennis, I.L., Cingolani, H.E., Perez, N.G. (2011). Mineralocorticoid receptor activation is crucial in the signalling pathway leading to the Anrep effect. *The Journal of Physiology*, 589(24): 6051–6061.

[Ennis et al., 2013](#) – Ennis, I.L., Aiello, E.A., Cingolani, H.E., Perez, N.G. (2013). The autocrine/paracrine loop after myocardial stretch: mineralocorticoid receptor activation. *Current Cardiology Reviews*, 9: 230–240.

[Neves et al., 2016](#) – Neves, J.S., Leite-Moreira, A.M., Neiva-Sousa, M., Almeida-Coelho, J., Castro-Ferreira, R., Leite-Moreira, A.F. (2016). Acute myocardial response to stretch: what we (don't) know. *Front Physiol*, 6(408): 1–11.

[Pimentel et al., 2001](#) – Pimentel, D.R., Amin, J.K., Xiao, L., Miller, T., Viereck, J., Oliver-Krasinski, J., Baliga, R., Wang, J., Siwik, D.A., Singh, K., Pagano, P., Colucci, W.S., Sawyer, D.B. (2001). Reactive oxygen species mediate amplitude-dependent hypertrophic and apoptotic responses to mechanical stretch in cardiac myocytes. *Circ. Res.*, 89: 453–460.

Goette et al., 2002 – Goette, A., Lendeckel, U., Klein, H.U. (2002). Signal transduction systems and atrial fibrillation. *Cardiovascular Research*, 54: 247–258.

Caldiz et al., 2007 – Caldiz, C.I., Garcarena, C.D., Dulce, R.A., Novaretto, L.P., Yeves, A.M., Ennis, I.L., Cingolani, H.E., Chiappe de Cingolani, G., Perez, N.G. (2007). Mitochondrial reactive oxygen species activate the slow force response to stretch in feline myocardium. *J. Physiol.*, 584: 895–905.

Brookes et al., 2004 – Brookes, P.S., Yoon, Y., Robotham, J.L., Anders, M.W., Sheu, S.–S. (2004). Calcium, ATP, and ROS: a mitochondrial love–hate triangle. *Am J Physiol Cell Physiol*, 287: C817–C833.

Perez et al., 2001 – Perez, N.G., De Hurtado, M.C., Cingolani, H.E. (2001). Reverse mode of the  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ –exchange after myocardial stretch: underlying mechanism of the slow force response. *Circ. Res.*, 88: 376–382.

Calaghan, White, 2001 – Calaghan, S.C., White, E. (2001). Contribution of angiotensin II, endothelin 1 and the endothelium to the slow force response to stretch in ferret papillary muscle. *Pflugers. Arch.*, 441: 514–520.

Von Lewinski et al., 2004 – Von Lewinski, D., Stumme, B., Fialka, F., Luers, C., Pieske, B. (2004). Functional relevance of the stretch–dependent slow force response in failing human myocardium. *Circ. Res.*, 94: 1392–1398.

Cingolani et al., 2006 – Cingolani, H.E., Villa–Abrille, M.C., Cornelli, M., Nolly, A., Ennis, I.L., Garcarena, C., Suburo, A.M., Torbidoni, V., Correa, M.V., De Hurtado, M.C.C., Aiello, E.A. (2006). The positive inotropic effect of angiotensin II role of endothelin–1 and reactive oxygen species. *Hypertension*, 47: 727–734.

Zhang et al., 2009 – Zhang, Y.H., Dingle, L., Hall, R., Casadei, B. (2009). The role of nitric oxide and reactive oxygen species in the positive inotropic response to mechanical stretch in the mammalian myocardium. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1787: 811–817.

Diaz et al., 2014 – Diaz, R.G., Perez, N.G., Morgan, P.E., Villa–Abrille, M.C., Caldiz, C.I., Nolly, M.B., Portiansky, E.L., Ennis, I.L., Cingolani, H.E. (2014). Myocardial mineralocorticoid receptor activation by stretching and its functional consequences. *Hypertension*, 63: 112–118.

Yeves et al., 2015 – Yeves, A.M., Caldiz, C.I., Aiello, E.A., Villa–Abrille, M.C., Ennis, I.L. (2015). Reactive oxygen species partially mediate high dose angiotensin II–induced positive inotropic effect in cat ventricular myocytes. *Cardiovasc. Pathology*, 24(4): 236–240.

Zhang et al., 2000 – Zhang, Y.H., Youm, J.B., Sung, H.K., Lee, S.H., Ryu, S.Y., Ho, W.K., Earm, Y.E. (2000). Stretch–activated and background non–selective cation channels in rat atrial myocytes. *J. Physiol.*, 523: 607–619.

Reed, Kohl, 2014 – Reed, A., Kohl, P., Peyronnet, R. (2014). Molecular candidates for cardiac stretch–activated ion channels. *Global Cardiology Science and Practice*, 14: 19. 1–17.

Nicolosi et al., 2001 – Nicolosi, A.C., Kwok, C.S., Contney, S.J., Olinger, G.N., Bosnjak, Z.J. (2001). Gadolinium prevents stretch–mediated contractile dysfunction in isolated papillary muscles. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 280: P.H1122–H1128.

Ward, Allen, 2005 – Ward, M.L., Allen, D.G. (2005). Mechanisms underlying the stretch–dependent slow inotropic response in isolated mouse myocardium. *Proceedings of the Australian Physiological Society*, 36: 105P.

Ward et al., 2008 – Ward, M.L., Williams, I.A., Chu, Y., Cooper, P.J., Ju, Y.K., Allen, D.G. (2008). Stretch–activated channels in the heart: contributions to length–dependence and to cardiomyopathy. *Prog. Biophys. Mol. Biol.*, 97(2–3): 232–249.

Lab et al., 1994 – Lab, M.J., Zhou, B.Y., Spencer, C.I., Horner, S.M., Seed, W.A. (1994). Effects of gadolinium on length–dependent force in guinea–pig papillary muscle. *Exp. Physiol.*, 79: 249–255.

Tavi et al., 1996 – Tavi, P., Laine, M., Weckstrom, M. (1996). Effect of gadolinium on stretch–induced changes in contraction and intracellularly recorded action– and afterpotentials of rat isolated atrium. *British Journal of Pharmacology*, 118: 407–413.

Chatterjee et al., 2015 – Chatterjee, S., Fujiwara, K., Perez, N.G., Ushio–Fukai, M., Fisher, A.B. (2015). Mechanosignaling in the vasculature: emerging concepts in sensing, transduction and physiological responses. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 308: H1451–H1462.

**Dolgiĥ, 2005** – Dolgiĥ, V.T. (2005). Patogeneticheseskaya znachimost peregruzki kardiomiotsitov  $\text{Ca}^{2+}$  v razvitiĭ postreanimatsionnoy nedostatocĥnosti serdca. *Byulleten SO RAMN*. 3(117): 7–13. [in Russian]

**Gurova i dr., 2011** – Gurova, N.A., Spasov, A.A., Pitsersen, A.S. (2011). Metod izucheniya vliyaniya novyx soedineniy na aktivnost natriy/vodorodnogo obmennika. *Vestnik VolGMU*. 2(38): 70–72. [in Russian]

**Gurova i dr., 2012** – Gurova, N.A., Pitsersen, A.S., Fedorchuk, V.Y., Kosolapova, D.V. (2012). Vliyanie amilorida na aktivnost  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ -obmennika trombotsitov. *Volgogradskiy nauchno-meditsinskiy jurnal*. 2: 19–21.

**Kaplan et al., 1995** – Kaplan, S.H., Yang, H., Gilliam, D.E., Shen, J., Lemasters, J.J., Cascio, W.E. (1995). Hypercapnic acidosis and dimethyl amiloride reduce reperfusion induced cell death in ischaemic ventricular myocardium. *Cardiovasc. Res.*, 29: 231–238.

**Otani et al., 1990** – Otani, H., Uriu, T., Hara, M., Inoue, M., Omori, K., Cragoe, E.J., Inagaki, C. (1990). Effects of inhibitors of protein kinase C and  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ -exchange on  $\alpha_1$ -adrenoceptor-mediated inotropic responses in the rat left ventricular papillary muscle. *Br. J. Pharmacol.*, 100: 207–210.

**Ochiai et al., 2009** – Ochiai, H., Takeda, K., Soeda, S., Tahara, Y., Takenaka, H., Abe, K., Hayashi, Y., Noguchi, S., Inoue, M., Schwarz, S., Schwarz, W., Kawamura, M. (2009). Epigallocatechin-3-gallate is an inhibitor of  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase by favoring the E1 conformation. *Biochem. Pharmacol.*, 78: 1069–1074.

**Feng et al., 2012** – Feng, W., Hwang, H.S., Kryshthal, D.O., Yang, T., Padilla, I.T., Tiwary, A.K., Puschner, B., Pessah, I.N., Knollmann, B.C. (2012). Coordinated regulation of murine cardiomyocyte contractility by nanomolar (-)-epigallocatechin-3-gallate, the major green tea catechin. *Mol. Pharmacol.*, 82: 993–1000.

**Feng et al., 2010** – Feng, W., Cherednichenko, G., Ward, C.W., Padilla, I.T., Cabrales, E., Lopez, J.R., Eltit, J.M., Allen, P.D., Pessah, I.N. (2010). Green tea catechins are potent sensitizers of ryanodine receptor type 1 (RyR1). *Biochemical Pharmacology*, 80: 512–521.

**Wang et al., 2016** – Wang, X., Zhang, Z., Wu, G., Nan, C., Shen, W., Hua, Y., Huang, X. (2016). Green tea extract catechin improves internal cardiac muscle relaxation in RCM mice. *Journal of Biomedical Science*, (2016).23:51. 1–8.

**McKay, Blumberg, 2007** – McKay, D.L., Blumberg, J.B. (2007). Roles for epigallocatechin gallate in cardiovascular disease and obesity: an introduction. *Journal of the American College of Nutrition*, 26(4): 362S–365S.

**Othman et al., 2017** – Othman, A.I., Elkomy, M.M., El-Missiry, M.A., Dardor M. (2017). Epigallocatechin-3-gallate prevents cardiac apoptosis by modulating the intrinsic apoptotic pathway in isoproterenol-induced myocardial infarction. *European Journal of Pharmacology*, 794: 27–36.

## Изучение механизма положительное инотропное действия (-)-эпигаллокатехин-3-О-галлата

Шункор Садуллаевич Хушматов<sup>a,\*</sup>, Пулат Бекмуратович Усманов<sup>a</sup>, Хуршида Кодировна Наджимова<sup>a</sup>, Улутбек Гаппаржанович Гаипов<sup>a</sup>, Нодира Гулямджановна Абдулладжанова<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Институт биоорганической химии им. академика А.С.Садыкова, Академия наук Республики Узбекистан, г. Ташкент, Узбекистан

**Аннотация.** Целью настоящего исследования явилось изучение механизма положительного инотропного действия (-)-эпигаллокатехин-3-О-галлата (EGCG), выделенного из косточек винограда (*Vitis vinifera* L.) на сократительную активность миокарда крыс. Регистрацию изометрической силы проводили с помощью механотрона

\* Корреспондирующий автор

Адреса электронной почты: [Khushmatov\\_Sh.S@bk.ru](mailto:Khushmatov_Sh.S@bk.ru) (Ш.С. Хушматов)



(F30/D-79232; HSE, Германия). Установлено, что EGCG (15–150 мкМ) вызывает положительный инотропный эффект ( $p < 0,05$ ;  $n = 3-4$ ). В концентрации 150 мкМ EGCG увеличивал сокращение папиллярной мышцы на  $67,5 \pm 6,2$  % относительно контрольного показателя ( $EC_{50} = 22,39$  мкМ или  $pD_2 (-\log EC_{50}) = 4,652$ ). В экспериментах, проведенных с помощью специфической экспериментальной методики механического растяжения миокарда было показано, что EGCG (150 мкМ) увеличивает амплитуды II фазой (SFR, медленный инотропный ответ) на  $33,7 \pm 4,9$  % относительно контрольного показателя. При этом, в присутствии амилорида гидрохлорида (1 мМ) – блокатора NHE-1 положительный инотропный эффект EGCG значительно уменьшается. Таким образом, полученные данные позволяют предположить, что положительный инотропный эффект EGCG (15–150 мкМ) может быть связан с активацией каскада реакции NHE-1  $\rightarrow$   $[Na^+]_i$   $\rightarrow$  NCX1  $\rightarrow$   $[Ca^{2+}]_i$ .

**Ключевые слова:** инотропное действие, папиллярная мышца, EGCG, NHE-1, NCX1.