

# КОРРЕКЦИЯ ГИПОКСИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ ПРЕДШЕСТВЕННИКАМИ ЭНДОГЕННОГО АКТИВАТОРА МИТОХОНДРИАЛЬНЫХ АТФ-ЗАВИСИМЫХ $K^+$ -КАНАЛОВ

УДК 615.22

doi: 10.17816/RCF16325-31

© **И.Б. Крылова, А.Ф. Сафонова, Н.Р. Евдокимова**

ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург

Для цитирования: Крылова И.Б., Сафонова А.Ф., Евдокимова Н.Р. Коррекция гипоксических состояний метаболитами предшественниками эндогенного активатора митохондриальных АТФ-зависимых  $K^+$ -каналов // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2018. – Т. 16. – № 3. – С. 25–31. doi: 10.17816/RCF16325-31

Поступила в редакцию 03.08.2018

Принята к печати 18.09.2018

**Цель исследования** — изучить антигипоксические свойства уридина и уридин-5'-монофосфата (УМФ), которые являются метаболитами предшественниками природного активатора митохондриальных АТФ-зависимых  $K^+$ -каналов (мито $K_{\text{АТФ}}$ -каналов) уридиндифосфата, на моделях гипоксической гипоксии с гиперкапнией (ГГсГ), гемической гипоксии и локальной циркуляторной гипоксии. **Методы.** ГГсГ моделировали на самцах и самках белых беспородных мышей массой 28–30 г. Животных помещали по одному в герметически закрывающиеся банки и определяли продолжительность их жизни в замкнутом объеме. Антигипоксическую активность препаратов сравнивали с эталонным антигипоксантом амтизолом, который вводили в дозе 50 мг/кг. Гемическую гипоксию вызывали у крыс линии Вистар массой 350–370 г введением нитрита натрия внутримышечно в дозе 100 мг/кг. Об эффективности препаратов судили по продолжительности жизни животных. За 30 мин до начала ГГсГ и гемической гипоксии животным внутрибрюшинно вводили уридин или УМФ в дозе 30 мг/кг. Локальную циркуляторную гипоксию моделировали на крысах-самцах линии Вистар массой 250–300 г. Острую коронарную недостаточность длительностью 60 мин воспроизводили перевязкой нисходящей ветви левой коронарной артерии (ЛКА). Уридин или УМФ (30 мг/кг внутривенно) вводили за 5 мин до окклюзии ЛКА. Для установления роли mito $K_{\text{АТФ}}$ -каналов в механизме антигипоксического действия исследуемых препаратов использовали селективный блокатор этих каналов 5-гидроксидеканоат (5 мг/кг, внутривенно, за 5 мин до инъекции уридина или УМФ). Антигипоксическую активность уридина и УМФ оценивали по изменению объема поврежденного миокарда.

**Результаты.** При ГГсГ наблюдалась разная устойчивость к гипоксии у самок и самцов мышей. Самки обладали большей устойчивостью, продолжительность их жизни в замкнутом объеме была на 43 % больше, чем самцов. У мышей-самцов уридин и УМФ проявляли антигипоксические свойства, увеличивая продолжительность жизни животных на 25 и 20 % соответственно. Этот эффект был в 2 раза меньше, чем у амтизола. В аналогичных условиях у мышей-самок препараты не оказывали защитного действия. При гемической гипоксии продолжительность жизни крыс, которым вводили уридин и УМФ, не отличалась от контрольных значений. Циркуляторная гипоксия приводила к формированию локальной зоны повреждения миокарда. Введение уридина или УМФ за 5 мин до окклюзии сопровождалось уменьшением объема повреждения в 2 и 3,5 раза соответственно. Ингибитор mito- $K_{\text{АТФ}}$ -каналов блокировал защитный эффект этих соединений. **Заключение.** Уридин и УМФ оказывают умеренное антигипоксическое действие при ГГсГ и выраженное защитное действие в условиях циркуляторной гипоксии. Антигипоксическая активность препаратов при ГГсГ проявляется по-разному у самок и самцов мышей. Это может быть связано с половыми различиями в устойчивости животных к воздействию гипоксии и обусловлено особенностями функционирования mito $K_{\text{АТФ}}$ -каналов. Максимальный эффект наблюдается у самцов, обладающих исходно более низкой устойчивостью к кислородной недостаточности. При циркуляторной гипоксии механизм защитного действия уридина и УМФ связан с активацией mito $K_{\text{АТФ}}$ -каналов.

◆ **Ключевые слова:** гипоксия; уридин; уридин-5-монофосфат; митохондриальные АТФ-зависимые  $K^+$ -каналы.

## CORRECTION OF HYPOXIC STATE BY METABOLIC PRECURSORS OF ENDOGENOUS ACTIVATOR OF MITOCHONDRIAL ATP-DEPENDENT K<sup>+</sup> CHANNELS

© I.B. Krylova, A.F. Safonova, N.R. Evdokimova

Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia

For citation: Krylova IB, Safonova AF, Evdokimova NR. Correction of hypoxic state by metabolic precursors of endogenous activator of mitochondrial ATP-dependent K<sup>+</sup> channels. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2018;16(3):25-31. doi: 10.17816/RCF16325-31

Received: 03.08.2018

Accepted: 18.09.2018

**Aim.** The antihypoxic properties of uridine and uridine-5'-monophosphate (UMP), which are the metabolic precursors of the natural activator of mitochondrial ATP-dependent K<sup>+</sup> channels (mitoK<sub>ATP</sub> channels) uridine diphosphat were investigated on the models of hypoxic hypoxia with hypercapnia (HHH), hemic hypoxia and local circulatory hypoxia. **Methods.** HHH was created in males and females white mice weighing 28-30 g. The animals were placed one by one in hermetically closed container and the duration of their life was determined. The antihypoxic activity of the substances was compared with the reference antihypoxant amtizole (50 mg/kg). Hemic hypoxia was caused in Wistar rats weighing 350-370 g by the injection of sodium nitrite (intramuscularly, 100 mg/kg). Uridine or UMP 30 mg/kg was injected intraperitoneally 30 minutes before the onset of HHH and hemic hypoxia. Local circulatory hypoxia was modeled in male Wistar rats weighing 250-300 g. Acute coronary occlusion lasting 60 min was reproduced by ligation of descending branch of the left coronary artery (LCA). Uridine or UMP (30 mg/kg) was administered intravenously 5 minutes prior to LCA occlusion. Selective blocker of mitoK<sub>ATP</sub> channels 5-hydroxydecanoate (5 mg/kg, intravenously, 5 minutes prior uridine or UMP) was used to determine the role of these channels in the mechanism of antihypoxic action of the studied drugs. The volume of the damaged myocardium was used as the marker of antihypoxic activity of uridine and UMP. **Results.** Different resistance

to hypoxia in female and male mice was observed in HHH. The female mice were more resistant, their life duration was 43% more than the males. Uridine and UMP displayed antihypoxic activity only in male mice, increasing their life duration by 25% and 20% respectively. This effect was 2 times less than that of amtizole. In similar conditions in females mice the preparations did not show a protective effect. In hemic hypoxia the life duration of rats treated with uridine and UMP did not differ from the control values. Circulatory hypoxia, caused by occlusion of the LCA, led to the formation of a local zone of myocardial damage. Uridine or UMP decreased the damage zone in 2 and 3,5 times respectively. The inhibitor of mitoK<sub>ATP</sub> channels blocked the protective effect of these compounds. **Conclusion.** Uridine and UMP have a distinct antihypoxic effect in HHH and a marked protective effect in local circulatory hypoxia. The antihypoxic activity of drugs in HHH is manifested differently in female and male mice. It may be due to sexual differences in the resistance to hypoxia. The maximum effect is observed in male who have initially low resistance to oxygen deficiency. The mechanism of the protective action of uridine and UMP in the circulatory hypoxia is associated with the activation of mitoK<sub>ATP</sub> channels.

◆ **Keywords:** hypoxia; uridine; uridin-5'-monophosphat; mitochondrial ATP-dependent K<sup>+</sup> channels.

### ВВЕДЕНИЕ

Кислородная недостаточность, возникающая при ограничении или прекращении снабжения организма кислородом, а также при нарушении его утилизации, приводит к возникновению гипоксии. Она сопровождается угнетением тканевого обмена, в первую очередь снижением энергетического обеспечения клеток, что служит причиной развития той или иной патологии или гибели организма [3, 4]. Основной мишенью для гипоксии являются митохондрии. Изменение их структуры и функции в условиях дефицита кислорода играет ведущую роль в развитии функциональных и метаболических перестроек в клетке, так как в основе механизма любой формы гипоксии лежит нарушение работы митохондриальных ферментных комплексов [7]. Кроме того, согласно современным представлениям, митохондрии могут участвовать в регуляции кислородного гомео-

стаза не только клетки, но и организма в целом [8]. Поэтому при гипоксии начинают работать эндогенные механизмы защиты, действие которых направлено прежде всего на сохранение структурной организации митохондрий и поддержание их функции обеспечения клетки макроэнергетическими соединениями. Большое значение в этих процессах имеет активация митоK<sub>ATP</sub>-каналов. Триггером активации является уменьшение внутриклеточной концентрации АТФ в условиях недостатка кислорода, в частности, при ишемии. Предполагается, что антиишемическое действие активации митоK<sub>ATP</sub>-каналов может быть связано с ограничением накопления внутримитохондриального кальция [13, 19], с созданием оптимального для синтеза АТФ электрохимического градиента [23], с сохранением активности дыхательной цепи в результате поддержания архитектуры внутренней мембраны за счет набухания митохондрий [15], с изменением уровня активных форм кис-

лорода [21], которые запускают ряд реакций, приводящих к антигипоксической защите [16, 22]. Участие мито- $K_{ATP}$ -каналов в ограничении ишемических повреждений дает основание предполагать, что они играют важную роль в формировании устойчивости организма к кислородному голоданию [24]. В связи с этим поиск возможности фармакологической регуляции активности мито- $K_{ATP}$ -каналов представляет собой новый подход к предупреждению и ограничению последствий кислородной недостаточности.

В настоящее время существует целый ряд синтетических активаторов каналов. Однако наиболее перспективными и безопасными в плане терапевтического применения могут быть природные активаторы канала. Было показано, что одним из них является уридиндифосфат, который способен активировать канал в физиологических условиях, когда концентрация АТФ в клетке достаточна для того, чтобы мито- $K_{ATP}$ -каналы находились в неактивном состоянии [18, 20]. Известно, что уридиндифосфат не проникает через клеточную мембрану, но может синтезироваться в клетке из уридина и уридин-5'-монофосфата (УМФ) [17]. В условиях локальной циркуляторной гипоксии скорость элиминации экзогенного уридина, введенного в кровеносное русло, увеличивается по сравнению с интактными животными [5]. Приведенные данные дают основание предполагать, что экзогенные метаболические предшественники внутриклеточного синтеза уридиндифосфата уридин и УМФ могут проявлять антигипоксическую активность.

*Цель настоящей работы* — исследовать антигипоксические свойства уридина и УМФ на моделях гипоксической гипоксии с гиперкапнией (ГГсГ), гемической гипоксии и локальной циркуляторной гипоксии, вызванной окклюзией левой коронарной артерии (ЛКА).

## МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Опыты выполнены на животных, полученных из питомника «Рапполово» и содержавшихся в стандартных условиях вивария при естественном освещении со свободным доступом к воде и еде.

ГГсГ моделировали на 37 самцах и 38 самках белых беспородных мышей массой 28–30 г. Животных помещали по одному в герметически закрывающиеся банки и определяли продолжительность их жизни в замкнутом объеме. Антигипоксическую активность уридина и УМФ сравнивали с эталонным антигипоксикантом амтизолом, который вводили в дозе 50 мг/кг. Гемическую гипоксию вызывали у 23 крыс-самцов линии Вистар массой 350–370 г введением нитрита натрия (внутримышечно в дозе 100 мг/кг). Об эффективности препаратов судили по продолжительности жизни животных. За 30 мин до начала ГГсГ и гемической гипоксии животным внутрибрюшинно вводили уридин или УМФ в дозе 30 мг/кг. Контроль-

ные мыши и крысы получали физиологический раствор.

Локальную циркуляторную гипоксию моделировали на 52 крысах-самцах линии Вистар массой 250–300 г. Острую коронарную недостаточность длительностью 60 мин воспроизводили перевязкой нисходящей ветви ЛКА на уровне нижнего края ушка левого предсердия при искусственной вентиляции легких. Животных наркотизировали этаминалом натрия (50 мг/кг). Уридин или УМФ в дозе 30 мг/кг вводили внутривенно за 5 мин до окклюзии ЛКА. Для выявления участия мито- $K_{ATP}$ -каналов в эффектах исследуемых препаратов использовали селективный блокатор этих каналов 5-гидроксидеканоат (5-ГД, 5 мг/кг, внутривенно, за 5 мин до инъекции уридина или УМФ). Контрольные крысы с циркуляторной гипоксией без медикаментозной коррекции получали физиологический раствор. Антигипоксическое действие препаратов оценивали по изменению объема поврежденного миокарда. Для этого через 60 мин после окклюзии ЛКА сердца крыс замораживали при  $-20^{\circ}\text{C}$  и разрезали на четыре сегмента толщиной 2 мм, с которых изготавливали по одному срезу. В каждом срезе после гистохимического определения фермента гликогенфосфорилазы планиметрически оценивали площадь участка, где ферментативная активность отсутствовала [14]. Индекс повреждения миокарда (ИПМ) рассчитывали по формуле:  $\text{ИПМ} = \sum S_{1-4} / \text{лин. увел}^2 \times \text{вес сердца}$ , где  $S_{1-4}$  — сумма площадей зоны повреждения с потерей ферментативной активности на всех срезах одного сердца.

Статистическую обработку данных проводили стандартными методами с использованием  $t$ -критерия Стьюдента и дисперсионного анализа ANOVA при помощи пакета статистических программ Statistica 6.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

ГГсГ приводила к гибели контрольных самцов мышей через  $663 \pm 18$  с (табл. 1). Самки были более устойчивы к гипоксии и жили в 1,43 раза дольше, чем самцы. Эффект эталонного антигипоксиканта амтизола был схожим у самцов и самок. Он увеличивал продолжительность жизни самок на 48 %, самцов — на 56 %. Введение самцам уридина и УМФ увеличивало продолжительность их жизни на 25 и 20 % соответственно. У самок антигипоксическое действие препаратов не проявлялось.

В условиях гемической гипоксии продолжительность жизни контрольных крыс составила  $57,2 \pm 2,4$  мин. Продолжительность жизни крыс, получавших уридин или УМФ, не отличалась от контрольных значений (см. табл. 1).

При циркуляторной гипоксии через 60 мин после окклюзии ЛКА наблюдались признаки гипоксического повреждения миокарда, что выражалось

■ Таблица 1. Влияние уридина и уридин-5'-монофосфата (УМФ) на продолжительность жизни животных на модели гипоксической гипоксии с гиперкапнией и гемической гипоксии

Группа	Гипоксическая гипоксия с гиперкапнией		Гемическая гипоксия
	продолжительность жизни мышей-самцов, с	продолжительность жизни мышей-самок, с	Продолжительность жизни крыс, мин
Контроль	663 ± 18	951 ± 43*	57,2 ± 2,4
Амтизол, 50 мг/кг	1034 ± 65*	1407 ± 32*	–
Уридин, 30 мг/кг	828 ± 31*	979 ± 50	62,1 ± 1,8
УМФ, 30 мг/кг	795 ± 44*	989 ± 57	61,5 ± 1,6

Примечание: \* отличия от контрольной группы статистически достоверны при  $p < 0,05$ ; # различия между самцами и самками достоверны при  $p < 0,05$

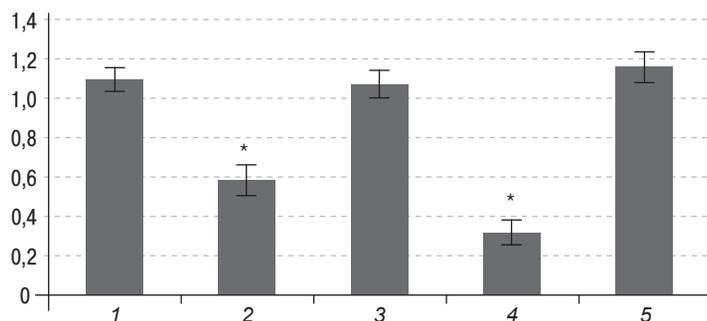


Рис. 1. Влияние уридина и УМФ на величину зоны повреждения миокарда через 60 мин после окклюзии левой коронарной артерии (ЛКА). 1 — контроль — локальная циркуляторная гипоксия (ЦГ), вызванная окклюзией ЛКА; 2 — ЦГ + уридин; 3 — ЦГ + 5-гидроксидеканоат (5-ГД, селективный ингибитор мито- $K_{ATP}$ -каналов) + уридин; 4 — ЦГ + УМФ; 5 — ЦГ + 5-ГД + УМФ. Уридин и УМФ вводили в дозе 30 мг/кг за 5 мин до окклюзии, 5-ГД — в дозе 5 мг/кг за 5 мин до уридина или УМФ. \* различия между 1-й и 2-й группами достоверны при  $p < 0,05$ , между 1-й и 4-й группами — при  $p < 0,01$

в исчезновении активности гликогенфосфорилазы в кардиомиоцитах. ИПМ в контроле составил  $1,08 \pm 0,04$ . Введение уридина за 5 мин до окклюзии привело к уменьшению объема повреждения почти в 2 раза (ИПМ =  $0,59 \pm 0,06$ ,  $p < 0,05$ ), а УМФ — в 3,5 раза (ИПМ =  $0,31 \pm 0,07$ ,  $p < 0,01$ ) (рис. 1). Ингибитор мито- $K_{ATP}$ -каналов 5-ГД блокировал защитный эффект этих соединений.

## ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Гипоксия представляет собой универсальный процесс, который лежит в основе развития большого количества патологических состояний. Главным патогенетическим звеном при кислородном голодании тканей любой природы является нарушение митохондриального дыхания и окислительного фосфорилирования, что приводит к недостатку энергии, необходимой для поддержания функционирования всех систем организма. Повреждающее действие гипоксии усугубляется лавинообразным накоплением недоокисленных продуктов с появлением высокотоксичных свободных радикалов, что в свою очередь приводит к дальнейшей дезорганизации дыхательной цепи и усугублению энергетического дефицита [1]. Поэтому большой интерес вызывает изучение антигипоксических свойств препаратов,

механизм действия которых связан с предотвращением или ограничением нарушения энергетического баланса в клетках. К числу таких препаратов можно отнести уридин и УМФ, действие которых опосредуется активацией мито- $K_{ATP}$ -каналов — природного механизма защиты от гипоксии. Ранее было показано, что эти соединения проявляют энергостабилизирующий эффект, подавляют гиперактивацию перекисного окисления липидов, восстанавливают активность ферментов антиоксидантной системы при острой ишемии миокарда [5, 6].

В настоящей работе изучение антигипоксических свойств уридина и УМФ проводили на трех моделях гипоксии. ГГсГ возникает при нормальном общем барометрическом давлении, но сниженном парциальном давлении кислорода во вдыхаемом воздухе [9, 12]. Примером развития такого вида гипоксии может быть нахождение в небольших замкнутых помещениях, работа в шахтах, колодцах, подводных лодках. В эксперименте острая кислородная недостаточность, возникающая в результате уменьшения напряжения кислорода в плазме крови и недостаточного насыщения им гемоглобина, приводит к летальному исходу. Однако продолжительность жизни самцов и самок мышей при ГГсГ различается. В нашем эксперименте самки жили в замкнутом объеме в 1,4 раза дольше самцов. Защитное действие уридина и УМФ наблюдалось только у самцов, у которых препараты увеличивали продолжительность

их жизни на 25 и 20 % соответственно. В то же время введение уридина и УМФ самкам не приводило к положительному результату. Это свидетельствует о том, что антигипоксический эффект этих препаратов проявляется у менее устойчивых к гипоксии животных. Возможно, это связано с особенностями работы мито- $K_{ATP}$ -каналов, участвующих в механизме действия препаратов, у животных с разной толерантностью к гипоксии.

Изучение параметров дыхания и окислительного фосфорилирования в митохондриях сердца крыс с разной генетически детерминированной толерантностью к гипоксии показало, что у высокоустойчивых животных сопряжение дыхательной цепи выше и синтез АТФ происходит более эффективно [11]. У низкоустойчивых животных мито- $K_{ATP}$ -каналы работают менее эффективно и процесс синтеза АТФ характеризуется исходно меньшей экономичностью. В этом случае гипоксия, то есть увеличение функциональной нагрузки на дыхательную цепь митохондрий, приводит к быстрому истощению ее резервных возможностей, а активация каналов, вероятно, может обеспечить увеличение интенсивности синтеза макроэргических соединений и повышение устойчивости к гипоксическому воздействию. Можно предположить, что у самцов и самок существуют аналогичные особенности функционирования каналов и синтеза АТФ. Было показано, что уридин по-разному влияет на выносливость животных с разной устойчивостью к физической нагрузке, оказывая максимальный положительный эффект на низкоустойчивых крыс [10]. Это действие сопровождается увеличением скорости транспорта калия в митохондриях. Приведенные данные являются косвенным свидетельством связи между особенностями антигипоксического действия уридина и УМФ у самок и самцов и возможностью существования половых различий в функционировании мито- $K_{ATP}$ -каналов. Однако этот вопрос остается пока неизученным.

Локальная циркуляторная гипоксия, вызванная окклюзией ЛКА, сопровождается формированием очага повреждения миокарда. Введение крысам уридина и УМФ за 5 мин до окклюзии ЛКА уменьшает объем зоны повреждения в 2 и 3,5 раза соответственно. Ранее были получены данные о том, что эти соединения способствуют восстановлению содержания АТФ в миокарде до исходного уровня к 30-й минуте, а креатинфосфата — к 60-й минуте ишемии, нормализуя таким образом энергетический обмен в кардиомиоцитах [6]. При введении препаратов на фоне блокады мито- $K_{ATP}$ -каналов их положительный эффект значительно ослабевает. Это свидетельствует в пользу предположения о том, что уридин и УМФ, превращаясь в уридиндифосфат, активируют мито- $K_{ATP}$ -каналы, что приводит к ограничению структурно-функциональных изменений митохондрий. Тем самым обеспечивается возможность синтеза макроэргических соединений и увеличения резистентности миокарда к недостатку

кислорода. Кроме того, в условиях нарушения коронарного кровообращения возрастает роль гликогена как энергетического субстрата. Ранее было продемонстрировано, что УМФ способствует восстановлению запасов гликогена в кардиомиоцитах в условиях кислородной недостаточности [2]. Таким образом, при гипоксии препараты могут участвовать в коррекции энергетического обмена в кардиомиоцитах, с одной стороны, активируя мито- $K_{ATP}$ -каналы и сохраняя тем самым функциональную активность митохондрий, а с другой — увеличивая субстратное обеспечение аэробного и анаэробного синтеза макроэргических соединений.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Уридин и УМФ являются метаболическими предшественниками в синтезе природного активатора мито- $K_{ATP}$ -каналов УДФ. Эти соединения оказывают умеренное антигипоксическое действие при ГГсГ и выраженное защитное действие в условиях локальной циркуляторной гипоксии. На модели ГГсГ антигипоксическая активность препаратов проявляется по-разному у самок и самцов мышей, что может быть связано с половыми различиями в устойчивости животных к воздействию ГГсГ. Максимальный эффект наблюдается при исходно низкой устойчивости организма к кислородной недостаточности и может быть связан с особенностями функционирования мито- $K_{ATP}$ -каналов. При локальной циркуляторной гипоксии антигипоксический эффект уридина и УМФ проявляется в значительном уменьшении объема повреждения миокарда. Механизм антигипоксического действия препаратов связан с активацией мито- $K_{ATP}$ -каналов, так как их предварительная блокада селективным ингибитором 5-ГД в значительной степени ограничивает их положительное влияние.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бульон В.В., Селина Е.Н., Крылова И.Б. Фармакологическая коррекция цитотоксического действия циркуляторной гипоксии в эксперименте // Известия Российской военно-медицинской академии. – 2017. – Т. 36. – № 2 (прил. 1). – С. 133–134. [Bulion VV, Selina EN, Krylova IB. Farmakologicheskaya korrektsiya tsitotoksicheskogo deystviya tsirkulyatornoy gipoksii v eksperimente. *Izvestiya Rossiyskoy voyenno-meditsinskoy akademii*. 2017;36(2, suppl. 1):133-134. (In Russ.)]
2. Бульон В.В., Крылова И.Б., Родионова О.М., и др. Сравнительное изучение кардиопротекторных эффектов уридин-5'-монофосфата и уридин-5'-трифосфата на ранних сроках острой ишемии миокарда // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2007. – Т. 144. – № 9. – С. 297–300. [Bulion VV, Krylova IB, Rodionova OM, et al. Comparative study of cardioprotective effects of uridine-5'-monophosphate and uridine-5'-

- triphosphate during the early periods of acute myocardial ischemia. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2007;144(3):322-325].
3. Зарубина И.В. Молекулярные механизмы индивидуальной устойчивости к гипоксии // Обзоры по клинической фармакологии и экспериментальной терапии. – 2005. – Т. 4. – № 1. – С. 49–51. [Zarubina IV. Molekulyarnyye mekhanizmy individualnoy ustoychivosti k gipoksii. *Reviews on clinical pharmacology and drug therapy*. 2005;4(1):49-51. (In Russ.)]
  4. Кашуро В.А., Долго-Сабуров В.Б., Башарин В.А., и др. Некоторые механизмы нарушения биоэнергетики и оптимизация подходов к их фармакотерапии // Биомедицинский журнал. – 2010. – Т. 11. – СТ 52 – С. 611–634. [Kashuro VA, Dolgo-Saburov VB, Basharin VA, et al. Some mechanisms of bioenergy disorders and optimization of the approaches to its pharmacotherapy. *Biomeditsinskiy zhurnal Medline.ru*. 2010;11(Art.52):611-634. (In Russ.)]
  5. Крылова И.Б., Бульон В.В., Селина Е.Н., и др. Влияние уридина на энергетический обмен, ПОЛ и антиоксидантную систему в миокарде в условиях острой коронарной недостаточности // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2012. – Т. 153. – № 5. – С. 596–599. [Krylova IB, Bulion VV, Selina EN, et al. Effect of uridine on energy metabolism, LPO, and antioxidant system in the myocardium under conditions of acute coronary insufficiency. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2012;153(5):644-646. (In English)]
  6. Крылова И.Б., Бульон В.В., Селина Е.Н., и др. Коррекция энергодифицита в кардиомиоцитах в условиях острой ишемии миокарда // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2017. – Т. 15. – Спецвыпуск 2. – С. 37–38. [Krylova IB, Bulon VV, Selina EN, et al. Korrektsiya energodefitsita v kardiomiotsitakh v usloviyakh ostroy ishemii miokarda. *Reviews on clinical pharmacology and drug therapy*. 2017;15(Suppl. 2):37-38. (In Russ.)]
  7. Лукьянова Л.Д. Роль биоэнергетических нарушений в патогенезе гипоксии // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2004. – № 2. – С. 2–11. [Lukianova LD. Rol bioenergeticheskikh narusheniy v patogeneze gipoksii. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimentalnaya terapiya*. 2004;(2):2-11. (In Russ.)]
  8. Лукьянова Л.Д. Сигнальная роль митохондрий при адаптации к гипоксии // Физиол. журн. – 2013. – Т. 59. – № 6. – С. 141–154. [Lukianova LD. Signalnaya rol mitokhondriy pri adaptatsii k gipoksii. *Fiziol zhurn*. 2013;59(6):141-154. (In Russ.)]
  9. Малкова Я.Г., Кальченко Г. Использование различных моделей гипоксии в экспериментальной фармакологии // Молодой ученый. – 2010. – № 3. – С. 318–319. [Malkova YaG, Kalchenko G. Ispolzovaniye razlichnykh modeley gipoksii v eksperimentalnoy farmakologii. *Molodoy uchenyy*. 2010;(3):318-319. (In Russ.)]
  10. Маньковская И.Н., Носарь В.И., Горбачева О.С., и др. Влияние уридина на выносливость животных с разной устойчивостью к физической нагрузке: роль митохондриального АТФ-зависимого калиевого канала // Биофизика. – 2014. – Т. 59. – № 5. – С. 941–945. [Mankovskaya IN, Nosar VI, Gorbacheva OS, et al. Vliyaniye uridina na vyносливость zhivotnykh s raznoy ustoychivostyu k fizicheskoy nagruzke: rol mitokhondrialnogo АТФ-zavisimogo kaliyevogo kanala. *Biofizika*. 2014;59(5):941-945. (In Russ.)]
  11. Миронова Г.Д., Шигаева М.И., Гриценко Е.Н., и др. Особенности работы митохондриального АТФ-зависимого калиевого канала у животных с разной толерантностью к гипоксии до и после курсовой гипоксической тренировки // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2011. – Т. 151. – № 1. – С. 30–36. [Mironova GD, Shigaeva MI, Gritsenko EN, et al. Activity of mitochondrial ATP-dependent potassium channel in animals with different resistance to hypoxia before and after the course of hypoxic training. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2011;151(1):25-29. (In English)]
  12. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Под ред. Р.У. Хабриева. – М.: Медицина, 2005. [Rukovodstvo po eksperimentalnomu (doklinicheskomu) izucheniyu novykh farmakologicheskikh veshchestv. Ed by R.U. Khabriyeva. Moscow: Meditsina; 2005. (In Russ.)]
  13. Crestanello J, Doliba N, Babsky A, et al. Opening of potassium channels protects mitochondrial function from calcium overload. *J Surg Res*. 2000;94(2):116-123. doi: 10.1006/jsre.2000.5979.
  14. Frederiks W, Schellens J, Marx F, et al. Histochemical detection of glycogen phosphorylase activity as parameter for early ischaemic damage in rat heart. *Basic Res Cardiol*. 1993;88:130-140.
  15. Garlid K. Opening mitochondrial K<sub>ATP</sub> in thre heart – what happens and what does not happen. *Basic Res Cardiol*. 2000;95:275-279. doi: 10.1007/s003950070046.
  16. Matejíková J, Kucharská J, Pintérová M, et al. Protection against ischemia-induced ventricular arrhythmias and myocardial dysfunction conferred by preconditioning in the rat heart: involvement of mitochondrial K(ATP) channels and reactive oxygen species. *Physiol Res*. 2009;58(1):9-19.
  17. Matsushita S, Fanburg BL. Pyrimidine nucleotide synthesis in the normal and hypertrophying rat heart. Relative importance of the de novo and “salvage” pathways. *Circ Res*. 1970;27(3):415-428. doi: 10.1161/01.RES.27.3.415.
  18. Mironova GD, Negoda AE, Marinov BS, et al. Functional distinctions between the mitochondrial ATP-dependent K<sup>+</sup> channel (mitoKATP) and its inward rectifier subunit (mitoKIR). *J Biol Chem*. 2004;279(31):32562-8. doi:10.1074/jbc.M401115200.
  19. Murata M, Akao M, O'Rourke B, Marbán E. Mitochondrial ATP-sensitive potassium channels attenuate matrix Ca<sup>(2+)</sup> overload during simulated ischemia and reperfusion: possible mechanism of cardioprotection. *Circ Res*. 2001;89(10):891-898. doi: 10.1161/hh2201.100205.
  20. Negoda AE, Kachaeva EV, Mironova GD, Chailakhyan LM. The regulatory mechanism of the mitochondrial ATP-dependent potassium channel by the adenine nucleotides. *Dokl Biochem Biophys*. 2005;400:4-6. doi: 10.1007/s10628-005-0019-5.

21. O'Rourke B. Evidence for mitochondrial K<sup>+</sup> channels and their role in cardioprotection. *Circ Res.* 2004; 94:420-432. doi: 10.1161/01.RES.0000117583.66950.43.
22. Pain T, Yang XM, Critz SD, et al. Opening of mitochondrial K(ATP) channels triggers the preconditioned state by generating free radicals. *Circ Res.* 2000;87(6):460-466. doi: 10.1161/01.RES.87.6.460.
23. Xu M, et al. Mitochondrial K(ATP) channel activation reduces anoxic injury by restoring mitochondrial membrane potential. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2001;281(3):H1295-303. doi: 10.1152/ajpheart.2001.281.3.H1295.
24. Zhu B, Min S, Long C, et al. Ischemic preconditioning in immature hearts: mechanism and compatibility with cardioplegia. *Chin Med J (Engl).* 2003;116(2):253-7.

## ♦ Информация об авторах

*Ирина Борисовна Крылова* — канд. биол. наук, старший научный сотрудник отдела нейрофармакологии им. акад. С.В. Аничкова. ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург. E-mail: irinakrylova@mail.ru.

*Альбина Федоровна Сафонова* — научный сотрудник отдела нейрофармакологии им. акад. С.В. Аничкова. ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург. E-mail: a.safonova@list.ru.

*Наталья Ремовна Евдокимова* — канд. биол. наук, научный сотрудник отдела нейрофармакологии им. акад. С.В. Аничкова. ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург. E-mail: enatalyar@mail.ru.

## ♦ Information about the authors

*Irina B. Krylova* — PhD, Senior Reasercher, S.V. Anichkov Department of Neuropharmacology. Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russia. E-mail: irinakrylova@mail.ru.

*Albina F. Safonova* — Scientific Associate, S.V. Anichkov Department of Neuropharmacology. Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russia. E-mail: a.safonova@list.ru.

*Natalia R. Evdokimova* — PhD, Scientific Associate, S.V. Anichkov Department of Neuropharmacology. Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russia. E-mail: enatalyar@mail.ru.