

КАРДИОПРОТЕКЦИЯ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОМ ПОВРЕЖДЕНИИ МИОКАРДА

УДК 615.22
DOI: 10.17816/RCF16213-17

© В.В. Бульон, И.Б. Крылова, Е.Н. Селина

ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург

Для цитирования: Бульон В.В., Крылова И.Б., Селина Е.Н. Кардиопротекция при ишемическом повреждении миокарда // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2018. – Т. 16. – № 2. – С. 13–17. doi: 10.17816/RCF16213-17

Поступила в редакцию 14.05.2018

Принята к печати 21.06.2018

◆ **Резюме.** Целью исследования было изучение кардиопротекторного действия предшественников в синтезе эндогенного активатора АТФ-зависимых калиевых каналов митохондрий (миток_{АТФ}-каналов) уридин-5'-дифосфата (УДФ) — уридина и уридин-5'-монофосфата (УМФ), а также установление связи механизма их действия с активностью миток_{АТФ}-каналов. **Методы.** Опыты выполнены на крысах-самцах массой 300–350 г линии Вистар. Острую ишемию миокарда (ОИМ) длительностью 60 мин воспроизводили перевязкой нисходящей ветви левой коронарной артерии (ЛКА) на уровне нижнего края ушка левого предсердия при искусственной вентиляции легких. Животных наркотизировали этиамналом натрия (50 мг/кг). Уридин или УМФ в дозе 30 мг/кг вводили крысам внутривенно за 5 мин до окклюзии ЛКА. Для выявления участия миток_{АТФ}-каналов в эффектах исследуемых препаратов использовали селективный блокатор этих каналов 5-гидроксидеканоат (5-HD) (5 мг/кг, внутривенно, за 5 мин до инъекции уридина или УМФ). Контрольные крысы с ОИМ без медикаментозной коррекции и ложнопериоперированные животные получали физиологический раствор. В гомогенатах сердца определяли содержание АТФ и креатинфосфата (КФ). Интенсивность перекисного окисления липидов (ПОЛ) оценивали по содержанию

гидроперекисей липидов (ГПЛ), а состояние антиоксидантной системы (АОС) — по активности супероксиддисмутазы (СОД) и уровню восстановленного глутатиона (ВГ). **Результаты.** Показано, что окклюзия ЛКА крыс длительностью 60 мин приводила к снижению содержания АТФ и КФ в миокарде на 35 и 59 % соответственно по сравнению с этими показателями у ложнопериоперированных животных. Одновременно наблюдались изменения в процессах липопероксидации и АОС: количество ГПЛ увеличивалось на 97 %, активность СОД снижалась на 28 %, и содержание ВГ — на 30 %. Уридин и УМФ, введенные крысам за 5 мин до окклюзии ЛКА, препятствовали развитию указанных метаболических изменений в ишемизированном миокарде. Селективный блокатор миток_{АТФ}-каналов 5-HD устранял защитный эффект обоих препаратов. **Заключение.** Уридин и УМФ оказывают выраженное кардиопротекторное действие в условиях ОИМ, стабилизируя энергетический обмен сердца, предотвращая нарушение функции АОС и чрезмерную активацию ПОЛ. Механизм защитного действия препаратов связан с активацией миток_{АТФ}-каналов.

◆ **Ключевые слова:** миокард; ишемия; митохондриальный АТФ-зависимый K⁺-канал; кардиопротекция; уридин; уридин-5'-монофосфат.

CARDIOPROTECTION OF ISCHEMIC MYOCARDIUM

© V.V. Bulion, I.B. Krylova, E.N. Selina

Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia

For citation: Bulion VV, Krylova IB, Selina EN. Cardioprotection of ischemic myocardium. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2018;16(2):13-17. doi: 10.17816/RCF16213-17

Received: 14.05.2018

Accepted: 21.06.2018

◆ **Abstract. Aim.** Cardioprotective effect of precursors in the synthesis of the uridine-5'-diphosphate (UDP) – the mitochondrial ATP-dependent potassium channels (mitoK_{ATP} channels) endogenous activator – uridine and uridine-5'-monophosphate (UMP) and the relation between there mechanism of action and activity of mitoK_{ATP} channels were studied. **Methods.** The experiments were performed on the male Wistar rats weighing 300-350 g. Acute myocardial ischemia (MI) lasting 60 min was produced by occlusion

of the descending branch of the left coronary artery (LCA) under artificial pulmonary ventilation. Animals were anesthetized with sodium ethaminal (50 mg/kg). Uridine or UMP in the dose of 30 mg/kg was injected intravenously 5 min prior to LCA occlusion. A selective blocker of these channels 5-hydroxydecanoate (5-HD, 5 mg/kg intravenously 5 min prior to injection of uridine or UMP) was used to detect the involvement of mitoK_{ATP} channels in the effects of drugs. ATP and creatine phosphate (CP) was determined in

the heart homogenates. The intensity of lipid peroxidation (LPO) was estimated by the content of lipid hydroperoxides (LHP) and the state of the antioxidant system (AOS) by superoxidodismutase (SOD) activity and the reduced glutathione (GH) content. **Results.** Occlusion of the LCA during 60 min led to the decrease of ATP and CP content in the myocardium by 35% and 59% respectively. At the same time changes in LPO and AOS were observed. The amount of LHP increased by 97%, the activity of SOD was reduced by 28% and the content of GH decreased by 30%. Uridine and UMP given 5 minutes prior to LCA occlusion prevented the development of these metabolic disorders in

the ischemic myocardium. Selective blocker of $\text{mitoK}_{\text{ATP}}$ channels 5-HD eliminated the protective effect of both drugs. **Conclusion.** Uridine and UMP have the evident cardioprotective effect in the acute MI, stabilizing the myocardium energy metabolism, preventing the AOS function depression and excessive activation of LPO. The mechanism of protective action of the drugs is associated with the activation of $\text{mitoK}_{\text{ATP}}$ channels.

◆ **Keywords:** myocardium; ischemia; mitochondrial ATP-dependent K^+ channel; cardioprotection; uridine; uridine-5'-monophosphate.

ВВЕДЕНИЕ

В основе ишемической болезни сердца лежит несоответствие между потребностью кардиомиоцитов в кислороде и его доставкой, а также возникшие из-за нарушения перфузии изменения метаболизма миокарда. В связи с этим для повышения эффективности антиишемической терапии сердца необходимо кроме препаратов гемодинамического действия использовать вещества, способные воздействовать на клеточный метаболизм, в частности увеличивать энергопродукцию в условиях гипоксии. Именно с влиянием на энергетику в первую очередь связывают эффекты кардиопротекторных препаратов [18].

В экспериментальных исследованиях найдено большое количество миокардиальных цитопротекторов, действие которых опосредуется оптимизацией процессов образования и расходования энергии, коррекцией функции дыхательной цепи митохондрий, нормализацией баланса между интенсивностью процессов свободнорадикального окисления и антиоксидантной защиты. Однако не все эти препараты нашли клиническое применение.

В нормальных условиях основными субстратами для выработки энергии в кардиомиоцитах служат свободные жирные кислоты (СЖК), обеспечивающие 60–80 % синтеза АТФ, и глюкоза (20–40 % АТФ). Поскольку окисление СЖК является процессом энергозатратным, то в условиях ишемии возникает необходимость переключения энергетического метаболизма миокарда на использование глюкозы, которая подвергается анаэробному гликолизу с образованием небольшого количества АТФ (около 10 %), играющей уникальную роль в сохранении структурной и функциональной целостности кардиомиоцитов на самых ранних сроках ишемии [3].

В настоящее время имеются кардиопротекторы, обеспечивающие оптимизацию энергетического метаболизма кардиомиоцитов путем торможения β -окисления жирных кислот (триметазидин, милдронат) [10, 11, 13, 19] или прямой активации анаэробного гликолиза (дихлорацетат) [17, 20]. При этом главным источником макроэргических фосфатов становится глюкоза, что повышает устой-

чивость кардиомиоцитов к ишемии вследствие меньшего потребления кислорода [22]. Принципиально новым кардиопротектором, имеющим комплексный механизм действия, является мексикор (2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат). Этот препарат оказывает энергостимулирующий эффект за счет обеспечения кардиомиоцитов энергетическим субстратом сукцинатом и антиоксидантный эффект за счет перехвата активных форм кислорода производным 3-оксипиридина [5, 6, 8, 21]. Перспективными кардиопротекторами могут быть вещества, оказывающие влияние на эндогенные механизмы защиты миокарда от гипоксии. К таким механизмам относятся $\text{mitoK}_{\text{ATP}}$ -каналы, активация которых приводит к сохранению структурной и функциональной целостности митохондрий, повышению синтеза АТФ и, соответственно, увеличению резистентности миокарда к недостатку кислорода [14, 15]. Установлено, что одним из эндогенных активаторов $\text{mitoK}_{\text{ATP}}$ -каналов является пиримидиновый нуклеотид уридин-5'-дифосфат (УДФ) [2, 12]. Однако использование экзогенного УДФ для кардиопротекции невозможно, так как он не способен проникать через клеточную мембрану, а следовательно, не может воздействовать на $\text{mitoK}_{\text{ATP}}$ -канал, локализованный во внутренней мембране митохондрий.

Целью данной работы было изучение кардиопротекторного действия предшественников в синтезе УДФ — уридина и уридин-5'-монофосфата (УМФ), способных в отличие от последнего проникать в клетку, где они фосфорилируются до УДФ, а также установление связи их защитного антиишемического эффекта с активацией $\text{mitoK}_{\text{ATP}}$ -каналов.

МЕТОДИКА

Опыты выполнены на крысах-самцах массой 300–350 г линии Вистар, полученных из питомника «Рапполово», которых содержали в стандартных условиях вивария при естественном освещении, со свободным доступом к воде и корму. Острую ишемию миокарда (ОИМ) длительностью 60 мин воспроизводили перевязкой нисходящей ветви левой коронарной артерии (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 крысам внутривенно за 5 мин до окклюзии ЛКА. Для выявления участия митоK_{АТФ}-каналов в эффектах исследуемых препаратов использовали селективный блокатор этих каналов 5-гидроксидеканоат (5-HD) (5 мг/кг, внутривенно, за 5 мин до инъекции уридина или УМФ). Контрольные крысы с ОИМ без медикаментозной коррекции и ложнооперированные животные получали физиологический раствор. В гомогенатах сердца определяли содержание АТФ и креатинфосфата (КФ) [4]. Интенсивность перекисного окисления липидов (ПОЛ) оценивали по содержанию гидроперекисей липидов (ГПЛ), а состояние антиоксидантной системы (АОС) — по активности супероксиддисмутазы (СОД) и уровню восстановленного глутатиона (ВГ) [1]. Статистическую обработку данных проводили стандартными методами с использованием *t*-критерия Стьюдента и дисперсионного анализа ANOVA. Использовали пакет статистических программ Statistica 6.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Результаты проведенного исследования (табл. 1) показали, что через 60 мин после окклюзии ЛКА в миокарде крыс наблюдалось падение концентрации АТФ на 35 % и КФ на 59 % по сравнению с ложнооперированными животными. Одновременно отмечались изменения в процессах ПОЛ и АОС. Так, увеличивалась продукция ГПЛ (на 97 %), что сопровождалось снижением активности СОД и уменьшением количества ВГ на 28 и 30 % соответственно.

Уридин и УМФ, введенные крысам за 5 мин до окклюзии ЛКА, препятствовали снижению содержания АТФ и КФ в ишемизированном миокарде. Значение этих показателей оставалось на том же уровне, который наблюдался у ложнооперированных животных. Препараты предотвращали также чрезмерное образование ГПЛ, снижение активности СОД и количества ВГ. Селективный блокатор митоK_{АТФ}-каналов устранял защитный эффект уридина и УМФ. Таким

образом, значения всех указанных выше показателей метаболизма мало отличались от таковых у контрольных крыс.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Как известно, основным патогенетическим звеном ишемического повреждения кардиомиоцитов является нарушение энергетического обмена и возникновение дефицита макроэргических соединений [16]. Результаты проведенного исследования (см. табл. 1) показали, что через 60 мин после окклюзии ЛКА в миокарде крыс наблюдалось значительное снижение концентрации АТФ и КФ по сравнению с ложнооперированными животными (на 35 и 59 % соответственно). Более выраженное уменьшение количества КФ, по сравнению с АТФ, можно объяснить тем, что имеющийся при ОИМ запас КФ используется для внутриклеточного транспорта энергии, поддерживая таким образом локальные клеточные пулы АТФ, в то время как пул самого КФ в условиях гипоксии не пополняется [9].

Дыхательная цепь митохондрий при гипоксии становится основным источником образования свободных радикалов кислорода, инициирующих ПОЛ. Усиленная продукция свободных радикалов сопровождается ослаблением защитной функции АОС и стимуляцией перекисидации мембран клеток [7]. Как свидетельствуют результаты нашего исследования, в ишемизированном миокарде значительно увеличивалась интенсивность процессов липоперексидации, которая сочеталась с недостаточностью АОС. Так, возрастало количество ГПЛ, снижались активность СОД и концентрация ВГ. Как известно, СОД служит ключевым ферментом, восстанавливающим супероксидные радикалы до перекиси водорода, ограничивая тем самым скорость ПОЛ, а ВГ — ловушкой для свободных радикалов [7].

Введение животным уридина или УМФ за 5 мин до окклюзии ЛКА приводило к стабилизации энергетического обмена в ишемизированном миокарде, что проявлялось в поддержании концентрации АТФ

■ Таблица 1. Влияние уридина и УМФ на показатели энергетического обмена, перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы в ишемизированном миокарде крыс ($M \pm m$; $n = 8-10$ в группах)

Номер	Группа	АТФ (мкМ/г)	КФ (мкМ/г)	ГПЛ (ОД ₄₈₀)	СОД (усл. ед./мг белка)	ВГ (мкМ/г)
1	Ложнооперированные	2,54 ± 0,15	6,63 ± 0,18	0,070 ± 0,003	2,27 ± 0,02	34,37 ± 0,62
2	Контроль (ОИМ)	1,65 ± 0,15*	2,75 ± 0,13*	0,138 ± 0,014*	1,63 ± 0,01*	23,99 ± 1,02*
3	Уридин + ОИМ	2,81 ± 0,13#	6,56 ± 0,26#	0,077 ± 0,003#	1,99 ± 0,05#	33,61 ± 1,73#
4	5-HD + + Уридин + ОИМ	1,41 ± 0,05*	2,89 ± 0,29*	0,124 ± 0,005*	1,65 ± 0,04*	20,75 ± 1,25*
5	УМФ + ОИМ	2,58 ± 0,19#	6,33 ± 0,31*	0,075 ± 0,005#	2,21 ± 0,07#	33,83 ± 1,73#
6	5-HD + УМФ + ОИМ	1,54 ± 0,23*	2,73 ± 0,13*	0,130 ± 0,003*	1,61 ± 0,04*	22,75 ± 1,25*

Примечание: * $p < 0,05$ в сравнении с группой 1, # $p < 0,05$ в сравнении с группой 2; ОИМ — острая ишемия миокарда; КФ — креатинфосфат; 5-HD — 5-гидроксидеканоат; УМФ — уридин-5'-монофосфат; ГПЛ — гидроперекись липидов; СОД — супероксиддисмутазы; ВГ — восстановленный глутатион

и КФ на уровне их значений у ложнооперированных крыс. Препараты предотвращали также чрезмерную активацию ПОЛ и нарушение функции АОС. Так, содержание ГПЛ, ВГ и активность СОД мало отличались от этих показателей у ложнооперированных крыс.

Селективный блокатор мито $K_{\text{АТФ}}$ -каналов 5-НД, введенный животным за 5 мин до инъекции уридина или УМФ, устранял энергостабилизирующее действие исследуемых препаратов. Содержание АТФ и КФ в миокарде крыс этих групп оставалось таким же, как у контрольных животных. 5-НД полностью блокировал положительный эффект уридина и УМФ в отношении ограничения интенсивности ПОЛ и активации АОС, о чем свидетельствует сохранение на уровне контрольных значений содержания ГПЛ, ВГ и активности СОД.

Полученные нами данные позволяют говорить о том, что кардиопротекторный эффект уридина и УМФ определяется их способностью активировать мито $K_{\text{АТФ}}$ -каналы. Можно полагать, что активация этих каналов приводит к сохранению структурно-функциональной организации митохондрий и возможности аэробного синтеза АТФ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, результаты исследования показали, что уридин и УМФ оказывают выраженное кардиопротекторное действие в условиях ОИМ. Было установлено, что препараты стабилизируют энергетический обмен, предотвращают интенсификацию процессов ПОЛ и снижение активности АОС в ишемизированном миокарде. Селективный блокатор мито $K_{\text{АТФ}}$ -каналов 5-НД устранял защитное действие уридина и УМФ, что свидетельствует о связи кардиопротекторного эффекта препаратов с активацией этих каналов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Арутюнян А.В., Дубинина Е.Е., Зыбина Н.Н. Методы оценки свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы организма: методические рекомендации / Под ред. В.Х. Хавинсона. – СПб.: Фолиант, 2000. [Arutyunyan AV, Dubinina EE, Zyбина NN. Metody otsenki svobodnoradikal'nogo okisleniya i antioksidantnoy sistemy organizma: metodicheskie rekomendatsii. Ed by V.K. Khavinson. Saint Petersburg: Foliant; 2000. (In Russ.)]
2. Белослудцева Н.В., Крылова И.Б., Бульон В.В., и др. Уридин как потенциальное средство предупреждения и лечения острого инфаркта миокарда. Исследование механизма его антигипоксического действия // Митохондриальные поры, каналы и устойчивость клеток к повреждающим воздействиям / Под ред. В.С. Акатова, Дж.Дж. Лемастера. – Пушино: SynchroBook, 2016. – С. 49–71. [Belosludtseva NV, Krylova IB, Bul'on VV, et al. Uridin kak potentsial'noe sredstvo preduprezhdeniya i lecheniya ostrogo infarkta miokarda. Issledovanie mekhanizma ego antigipoksicheskogo deystviya. In: Mitochondrial'nye pory, kanaly i ustoychivost' kletok k povrezhdayushchim vozdeystviyam. Ed by V.S. Akatov, J.J. Lemasters. Pushchino: SynchroBook; 2016. p. 49-71. (In Russ.)]
3. Галенко-Ярошевский П.А., Гацура В.В. Экспериментальные аспекты оптимизации фармакотерапии острой ишемии миокарда. – М.: Медицина, 2001. [Galenko-Yaroshevskiy PA, Gatsura VV. Eksperimental'nye aspekty optimizatsii farmakoterapii ostroy ishemii miokarda. Moscow: Meditsina; 2001. (In Russ.)]
4. Гампер Н.Л., Саар В.Г., Королева Е.М., и др. Определение свободных нуклеотидов в тканевых, клеточных и митохондриальных экстрактах методом микроколоночной высокоэффективной жидкостной хроматографии // Журнал эволюционной биохимии и физиологии. – 1998. – Т. 34. – № 2. – С. 178–182. [Gamper NL, Saar VG, Koroleva EM, et al. The determination of free nucleotides in tissue, cellular and mitochondrial extracts by microcolumn high-performance liquid chromatography. Zh Evol Biokhim Fiziol. 1998;34(2):178-182. (In Russ.)]
5. Голиков А.П., Михин В.П., Полумисков В.Ю., и др. Эффективность цитопротектора мексикора в неотложной кардиологии // Терапевтический архив. – 2004. – Т. 76. – № 4. – С. 60–65. [Golikov AP, Mikhin VP, Polumiskov VY, et al. Efficacy of cytoprotective agent mexicor in urgent cardiology. Ter Arkh. 2004;76(4):60-65. (In Russ.)]
6. Голиков А.П., Давыдов Б.В., Руднев Д.В., и др. Влияние мексикора на окислительный стресс при остром инфаркте миокарда // Кардиология. – 2005. – Т. 45. – № 7. – С. 21–26. [Golikov AP, Davydov BV, Rudnev DV, et al. Effect of mexicor on oxidative stress in acute myocardial infarction. Cardiology. 2005;45(7):21-26. (In Russ.)]
7. Зарубина И.В., Шабанов П.Д. Молекулярная фармакология антигипоксантов. – СПб.: Издательство Н-Л, 2004. [Zarubina IV, Shabanov PD. Molekulyarnaya farmakologiya antigipoksantov. Saint Petersburg: Izdatel'stvo N-L; 2004. (In Russ.)]
8. Каленикова Е.И., Токарева О.Г., Куляк О.Ю., и др. Сравнение кардиопротекторной эффективности коэнзима Q_{10} и мексикора при экспериментальной ишемии миокарда // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2015. – Т. 78. – № 6. – С. 12–14. [Kalenikova EI, Tokareva OG, Kulyak OY, et al. Comparative Cardioprotective Efficacy of Coenzyme Q_{10} and Mexicor in Experimental Model of Myocardial Infarction in Rats. Experimental and clinical pharmacology. 2015;78(6):12-14. (In Russ.)] doi: 10.30906/0869-2092-2015-78-6-12-14.
9. Костюченко А.Л., Семиголовский Н.Ю. Современные реальности клинического применения антигипоксантов // ФАРМиндекс: практик. – 2002. – № 3. – С. 102–122. [Kostyuchenko AL, Semigolovskiy NY. Sovremennyye real'nosti klinicheskogo primeneniya antigipoksantov. FARMindeks: praktik. 2002;(3):102-122. (In Russ.)]
10. Кукес В.Г., Жернакова Н.И., Горбач Т.В., и др. Эффективность триметазидина при экспериментальной

- ишемической болезни сердца в возрастном аспекте // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2013. – Т. 76 – № 2. – С. 9–12. [Kukes VG, Zhernakova NI, Gorbach TV, et al. Efficiency of Trimetazidine Treatment of Experimental Ischemic Heart Disease in Age Aspect. *Experimental and clinical pharmacology*. 2013;76(2):9-12. (In Russ.)]. doi: 10.30906/0869-2092-2013-76-2-9-12.
11. Кукес В. Г., Жернакова Н.И., Горбач Т.В., и др. Эффективность милдроната при экспериментальной ишемии миокарда у крыс разного возраста // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2013. – № 1. – С. 42–46. [Kukes VG, Zhernakova NI, Gorbach TV, et al. Efficiency of mildronate in rats of different age with experimental-induced myocardial ischemia. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2013;(1):42-46. (In Russ.)]
 12. Миронова Г.Д., Качаева Е.В., Крылова И.Б., и др. Митохондриальный АТФ-зависимый калиевый канал. Роль канала в защите сердца от ишемии // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2007. – № 2. – С. 44–50. [Mironova GD, Kachaeva EV, Krylova IB, et al. Mitochondrial ATP-dependent potassium channel. The role of the channel in protection of the heart against ischemia. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2007;(2):44-50. (In Russ.)]
 13. Dambrova M, Makrecka-Kuka M, Vilskersts R, et al. Pharmacological effects of meldonium: Biochemical mechanisms and biomarkers of cardiometabolic activity. *Pharmacol Res*. 2016;113(PtB):771-780. doi: 10.1016/j.phrs.2016.01.019.
 14. Foster MN, Coetzee WA. KATP Channels in the Cardiovascular System. *Physiol Rev*. 2016;96(1):177-252. doi: 10.1152/physrev.00003.2015.
 15. Sato T, Marban E. The role of mitochondrial K(ATP) channels in cardioprotection. *Basic Res Cardiol*. 2000;95(4):285-289. doi: 10.1007/s003950070047.
 16. Honda HM, Korge P, Weiss JN. Mitochondria and ischemia/reperfusion injury. *Ann N Y Acad Sci*. 2005;1047:248-258. doi: 10.1196/annals.1341.022.
 17. Jaimes R, 3rd, Kuzmiak-Glancy S, Brooks DM, et al. Functional response of the isolated, perfused normoxic heart to pyruvate dehydrogenase activation by dichloroacetate and pyruvate. *Pflugers Arch*. 2016;468(1):131-142. doi: 10.1007/s00424-015-1717-1.
 18. Lopaschuk GD. Optimizing cardiac energy metabolism: how can fatty acid and carbohydrate metabolism be manipulated? *Coron Artery Dis*. 2001;12(Suppl. 1):S8-11.
 19. Lopaschuk GD, Barr R, Thomas PD, Dyck JR. Beneficial effects of trimetazidine in ex vivo working ischemic hearts are due to a stimulation of glucose oxidation secondary to inhibition of long-chain 3-ketoacyl coenzyme a thiolase. *Circ Res*. 2003;93(3):e33-37. doi: 10.1161/01.RES.0000086964.07404.A5.
 20. Parang P, Singh B, Arora R. Metabolic modulators for chronic cardiac ischemia. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2005;10(4):217-223. doi: 10.1177/107424840501000402.
 21. Sakamoto M, Takeshige K, Yasui H, Tokunaga K. Cardioprotective effect of succinate against ischemia/reperfusion injury. *Surg Today*. 1998;28(5):522-528. doi: 10.1007/s005950050177.
 22. Stanley WC, Lopaschuk GD, Hall JL, McCormack JG. Regulation of myocardial carbohydrate metabolism under normal and ischaemic conditions. Potential for pharmacological interventions. *Cardiovasc Res*. 1997;33(2):243-257. doi: 10.1016/S0008-6363(96)00245-3.

♦ Информация об авторах

Валентина Валентиновна Бульон — канд. биол. наук, старший научный сотрудник отдела нейрофармакологии им. акад. С.В. Аничкова. ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург. E-mail: vbulion@mail.ru.

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.

Елена Николаевна Селина — научный сотрудник отдела нейрофармакологии им. акад. С.В. Аничкова. ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург. E-mail: vbulion@mail.ru.

♦ Information about the authors

Valentina V. Bulion — PhD, Senior Reasercher, S.V. Anichkov Department of Neuropharmacology. Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russia. E-mail: vbulion@mail.ru.

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

Elena N. Selina — Reasercher, S.V. Anichkov Department of Neuropharmacology. Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russia. E-mail: vbulion@mail.ru.