

К МЕХАНИЗМАМ КАРДИОПРОТЕКТОРНОГО ДЕЙСТВИЯ УРИДИН-5'-МОНОФОСФАТА ПРИ ОСТРОЙ ИШЕМИИ МИОКАРДА

БУЛЬОН В. В.¹, КРЫЛОВА И. Б.¹, СЕЛИНА Е. Н.¹, ЕМЕЛЬЯНОВА Л. В.³,
МИРОНОВА Г. Д.² член-корреспондент РАМН САПРОНОВ Н. С.¹

¹ГУ «Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины СЗО РАМН»,
Санкт-Петербург,

²УРАН «Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН», Пушкино,

³УРАН «Институт эволюционной физиологии им. И. М. Сеченова»,
Санкт-Петербург

Бульон В. В., Крылова И. Б., Селина Е. Н., Емельянова Л. В., Миронова Г. Д., Сапронов Н. С. К механизмам кардиопротекторного действия уридин-5'-монофосфата при острой ишемии миокарда // Мед. акад. журн. 2010. Т. 10. № 3. С. 89–94. ГУ «Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины СЗО РАМН», Санкт-Петербург, 197376, ул. Академика Павлова, 12; УРАН «Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН», Пушкино; УРАН «Институт эволюционной физиологии им. И. М. Сеченова», Санкт-Петербург.

Установлено, что профилактическое введение уридин-5'-монофосфата способствовало стабилизации энергетического обмена в ишемизированном миокарде. Это выражалось в сохранении уровня АТФ и креатинфосфата, который снижался через 60 мин после окклюзии левой коронарной артерии. Уридин-5'-монофосфат также предотвращал активацию перекисного окисления липидов и нарушение функции антиоксидантной системы в сердце на ранних сроках острой ишемии. Селективный блокатор митохондриальных АТФ-зависимых K⁺-каналов 5-гидроксидеканоат устранял защитный эффект уридин-5'-монофосфата, на основании чего делается вывод о вовлечении этих каналов в механизм кардиопротекторного действия данного уридинового нуклеотида. Результаты настоящего исследования согласуются с установленным нами ранее антиишемическим и антиаритмическим действием препарата, проявляющимся в уменьшении зоны ишемии, снижении амплитуды Т-волны на ЭКГ, сокращении нарушений сердечного ритма при остром инфаркте миокарда у крыс.

Ключевые слова: миокард, ишемия, митохондриальный АТФ-зависимый K⁺-канал, энергетический обмен, перекисное окисление липидов, антиоксидантная система, уридин-5'-монофосфат, 5-гидроксидеканоат.

Bulion V. V., Krylova I. B., Selina E. N., Emelyanov L. V., Mironova G. D., Saproinov N. S. Mechanisms of cardioprotective effect of uridine-5'-monophosphate in acute heart ischemia // Med. Acad. Journ. 2010. Vol. 10. № 3. P. 89–94. Research Institute of Experimental Medicine of the Russian Academy of Medical Sciences, St. Petersburg, 197376.

It was found that prophylactic treatment with uridine-5'-monophosphate led to the stabilization of energy metabolism in ischemic myocardium. This appeared in the restoration of ATP and creatine phosphate levels, which decreased 60 minutes after occlusion of the left coronary artery. UMP also prevented accumulation of lipid peroxidation products and antioxidant system dysfunction in the heart at the early stages of acute ischemia. It was established that 5-hydroxydecanoate, a selective blocker of mitochondrial ATP-dependent K⁺-channel, eliminated the protective effect of uridine-5'-monophosphate. It was concluded that these channels involve in the cardioprotective mechanism of this uridine nucleotide. This data agree with the results of our previously study which had shown the anti-ischemic and anti-arrhythmic effect of uridine-5'-monophosphate consisting in reduction of zone of ischemia and the amplitude of T-wave on ECG and decrease of heart rhythm disturbances on the model of acute myocardial infarction.

Key words: myocardium, ischemia, mitochondrial ATP-dependent K⁺ channel, energy metabolism, lipid peroxidation, antioxidant system, uridine-5'-monophosphate, 5-hydroxydecanoate

Для корреспонденции: Бульон Валентина Валентиновна, тел. раб. 234-54-47, факс (812) 234-94-89, e-mail: sns@iem.spb.ru

В настоящее время известно, что активаторы митохондриальных АТФ-зависимых K⁺-каналов (миток_{АТФ}-каналы) проявляют кардиопротекторное действие в условиях коронароокклюзии и реперфузии [14, 15, 22, 28, 33, 34, 36–38]. По данным литературы, активация миток_{АТФ}-каналов приводит к сохранению функциональной активности митохондрий и продукции АТФ в ишемизирован-

ном миокарде [20, 25, 40]. Как известно, основным патогенетическим звеном ишемического повреждения кардиомиоцитов является дефицит макроэргов [2]. В связи с этим полагают, что активация миток_{АТФ}-каналов, приводящая к повышению синтеза АТФ, способствует увеличению резистентности миокарда к недостатку кислорода [20, 21, 27].

Ранее на модели острой ишемии миокарда (ОИМ) у крыс нами было установлено кардиопротекторное действие уридин-5'-монофосфата (УМФ), проявляющееся в уменьшении очага ишемии на ранних сроках острого инфаркта миокарда, снижении амплитуды Т-волны по отношению к изолинии на ЭКГ и уменьшении частоты возникновения и длительности нарушений сердечного ритма [28]. Блокатор митохондриальных и цитоплазматических K_{ATP} -каналов глуконкламид и селективный блокатор мито- K_{ATP} -каналов 5-гидроксидеаноат (5-HD) устраняли защитный эффект препарата, что свидетельствует о вовлечении этих каналов в механизмы кардиопротекторного действия УМФ [10, 28].

Нами было обнаружено, что внутриклеточными активаторами мито K_{ATP} -каналов являются нуклеозиддифосфаты, из которых наибольшим активирующим эффектом обладает уридин-5'-дифосфат (УДФ) [9, 31]. Исследования, проведенные на изолированных митохондриях и на каналобразующей субъединице мито K_{ATP} -канала, встроенной в бислойную липидную мембрану, не выявили активирующего влияния УМФ, в отличие от УДФ, как на мито K_{ATP} -каналы в нативных митохондриях, так и на каналобразующую субъединицу [11, 31]. Можно предположить, что экзогенный УМФ или образующийся при его распаде уридин, проникая в кардиомиоциты, фосфорилируются до УДФ и оказывают, таким образом, опосредованное активирующее влияние на мито K_{ATP} -каналы.

Данная работа является продолжением изучения механизмов кардиопротекторного действия УМФ. Как известно, нарушения энергетического обмена и сопутствующая им активация свободнорадикальных реакций являются триггером в формировании каскада патобиохимических процессов, приводящих к гибели клеток в условиях гипоксии [24, 41]. В связи с этим было проведено исследование влияния УМФ на энергетический обмен, перекисное окисление липидов (ПОЛ) и антиоксидантную систему миокарда, а также изучена зависимость эффектов препарата от активности мито K_{ATP} -каналов при ОИМ.

МЕТОДИКА

Эксперименты выполнены на 200 крысах-самцах линии Вистар массой 250–300 г.

Все животные были поделены на 8 групп: интактные крысы; животные с ОИМ длительностью 15, 30 и 60 мин (контроль); крысы с ОИМ длительностью 15, 30 и 60 мин, предварительно получавшие УМФ; животные с ОИМ длительностью 60 мин, получавшие перед введением УМФ селективный блокатор мито K_{ATP} -каналов 5-HD. Ишемию миокарда воспроизводили перевязкой нисходящей ветви левой коронарной артерии (ЛКА) на уровне нижнего края уха

левого предсердия при искусственной вентиляции легких [39]. Животных наркотизировали этиналом натрия (50 мг/кг). УМФ в дозе 30 мг/кг вводили внутривенно за 5 мин до окклюзии ЛКА, а 5-HD (5 мг/кг) – внутривенно за 5 мин до введения УМФ. Крысы контрольных групп получали физиологический раствор.

В сердце определяли содержание АТФ методом высокоэффективной жидкостной хроматографии [3] и креатинфосфата (КФ) [18] в динамике – через 15, 30 и 60 мин после перевязки ЛКА. Содержание гидроперекисей липидов (ГПЛ), восстановленного глутатиона (ВГ) [8, 13], активность супероксиддисмутазы (СОД) [4] в миокарде, а также активность параоксоназы (ПО) [17] в сыворотке крови определяли через 60 мин после коронарной окклюзии. Блокирующее действие 5-HD на энергетический обмен, ПОЛ и антиоксидантную систему также изучали через 60 мин после окклюзии ЛКА.

Статистическую обработку данных проводили стандартными методами с использованием t-критерия Стьюдента, дисперсионного анализа ANOVA и непараметрического метода Kruskal-Wallis в случае достоверного различия дисперсий сравниваемых выборок. Использовали пакет статистических программ Statistica 6.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Результаты проведенного исследования показали, что окклюзия ЛКА приводила к снижению содержания АТФ в миокарде крыс (рис. 1). Так, через 15 мин после перевязки коронарной артерии уровень этого макроэрга составлял $1,61 \pm 0,13$ мкМ/г, через 30 мин – $1,25 \pm 0,06$ мкМ/г, через 60 мин – $1,65 \pm 0,15$ мкМ/г против $2,54 \pm 0,15$ мкМ/г у интактных животных. Одновременно отмечалось снижение содержания другого макроэргического соединения – КФ (рис. 2). Через

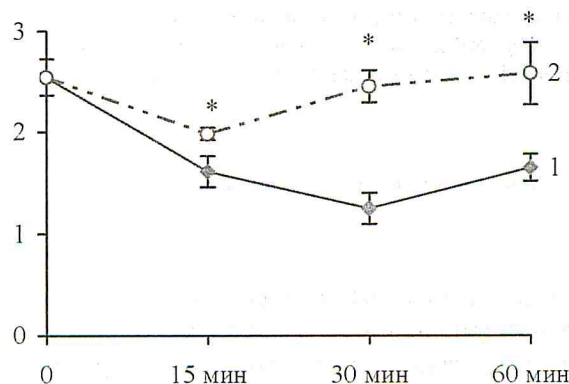


Рис. 1. Влияние УМФ на содержание АТФ в миокарде крыс при окклюзии ЛКА в динамике:

1 – ишемия, 2 – УМФ; * достоверность отличия по сравнению с контролем при $p < 0,05$.

По оси ординат – мкМ/г, по оси абсцисс – время, мин

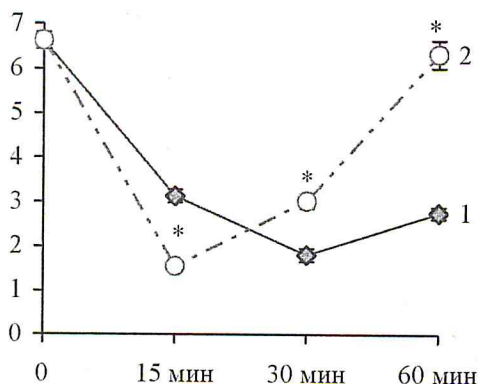


Рис. 2. Влияние УМФ на содержание КФ в миокарде крыс при окклюзии ЛКА в динамике: 1 – ишемия, 2 – УМФ; * – достоверность отличия по сравнению с контролем при $p < 0,05$.

По оси ординат – мкМ/г, по оси абсцисс – время, мин.

15 мин после окклюзии ЛКА количество КФ составляло $3,13 \pm 0,15$ мкМ/г, через 30 мин – $1,81 \pm 0,15$ мкМ/г, через 60 мин – $2,75 \pm 0,13$ мкМ/г, в то время как у интактных крыс – $6,63 \pm 0,22$ мкМ/г.

Коронароокклюзия длительностью 60 мин сопровождалась изменениями в процессах ПОЛ и в антиоксидантной системе миокарда (таблица). Так, содержание ГПЛ увеличивалось с $0,07 \pm 0,003$ до $0,138 \pm 0,014$ ОД₄₈₀. При этом активность СОД снижалась с $2,27 \pm 0,02$ до $1,63 \pm 0,01$ усл. ед./мг белка, а количество ВГ уменьшалось с $34,37 \pm 0,62$ до $23,99 \pm 1,02$ мкМ/г. В сыворотке крови увеличивалась активность ПО с $21,39 \pm 1,69$ до $41,4 \pm 3,39$ мкМ/мин·л.

При введении УМФ за 5 мин до перевязки ЛКА содержание АТФ в миокарде через 15 мин после окклюзии было несколько ниже исходных значений ($1,98 \pm 0,06$ мкМ/г), но уже к 30-й мин возвращалось к норме ($2,45 \pm 0,21$) и сохранялось на этом уровне до 60-й мин (рис. 1). В отличие от АТФ, концентрация КФ на 15-й мин окклюзии была ниже, чем в контро-

ле ($1,55 \pm 0,06$ и $3,13 \pm$ мкМ/г соответственно). К 30-й мин она увеличивалась до $3,02 \pm 0,16$ (рис. 2), а к 60-й мин возвращалась к исходному уровню ($6,33 \pm 0,31$ мкМ/г).

УМФ, введенный внутривенно, предотвращал увеличение продукции ГПЛ, уменьшение количества ВГ и снижение активности СОД в миокарде, а также увеличение активности ПО в сыворотке крови при окклюзии ЛКА длительностью 60 мин. Значения перечисленных показателей метаболизма у животных данной группы не отличались от значений этих показателей у интактных крыс (таблица).

Селективный блокатор митоK_{АТФ}-каналов 5-НД, введенный животным за 5 мин до инъекции УМФ и последующего моделирования ОИМ длительностью в 60 мин, устранял защитный эффект УМФ: содержание АТФ, КФ, ГПЛ, ВГ, активность СОД и ПО оставались такими же, как и у контрольных крыс (таблица).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Результаты проведенного исследования выявили дефицит энергии в миокарде крыс после окклюзии ЛКА, что проявлялось в уменьшении количества АТФ и КФ. Снижение концентрации этих макроэргов начиналось уже на 15-й мин коронароокклюзии, достигало максимума на 30-й мин и оставалось низким на 60-й мин. Следует отметить, что снижение содержания КФ на всех сроках ОИМ было более выражено, чем АТФ. Этот факт можно объяснить тем, что КФ обеспечивает внутриклеточный транспорт энергии, поддерживая, таким образом, локальные клеточные пулы АТФ [7].

Снижение содержания макроэргов в ишемизированном миокарде может быть результатом усиления их расходования, ингибирования аэробного синтеза АТФ, а также нарушения транспорта энергии из митохондрий в цитоплазму. Факт ингибирования аэ-

Таблица

Влияние УМФ и комбинации 5-НД с УМФ на показатели энергетического обмена, ПОЛ и антиоксидантной системы при ОИМ длительностью 60 мин (Mean±SEM)

Группы	Миокард					Сыворотка крови
	АТФ (мкМ/г)	КФ (мкМ/г)	ГПЛ (ОД ₄₈₀)	СОД (усл.ед./мг белка)	ВГ (мкМ/г)	ПО (мкМ/мин·л)
Интактные	$2,54 \pm 0,15$	$6,63 \pm 0,18$	$0,070 \pm 0,003$	$2,27 \pm 0,02$	$34,37 \pm 0,62$	$21,39 \pm 1,69$
ОИМ (контроль)	$1,65 \pm 0,15^*$	$2,75 \pm 0,13^*$	$0,138 \pm 0,014^*$	$1,63 \pm 0,01^*$	$23,99 \pm 1,02^*$	$41,4 \pm 3,39^*$
УМФ+ ОИМ	$2,58 \pm 0,19^{**}$	$6,33 \pm 0,31^{**}$	$0,075 \pm 0,005^{**}$	$2,21 \pm 0,07^{**}$	$33,83 \pm 1,73^{**}$	$20,43 \pm 1,10^{**}$
5-НД+ УМФ+ОИМ	$1,54 \pm 0,23^*$	$2,73 \pm 0,13^*$	$0,130 \pm 0,003^*$	$1,61 \pm 0,04^*$	$22,75 \pm 1,25^*$	$42,54 \pm 2,98^*$

Примечание. * – достоверность различий с группой интактных крыс, ** – достоверность различий с контролем при $p < 0,05$.

робного синтеза АТФ подтверждается полученными нами ранее данными, свидетельствующими об активации анаэробного гликолиза и накоплении лактата (до 300%) в миокарде после перевязки ЛКА [1]. Согласно данным литературы, в ишемизированном миокарде снижается активность АТФ/АДФ-транслоказы, обеспечивающей транспорт энергии через мембраны митохондрий, и ее функциональная сопряженность с митохондриальной креатинкиназой, что усугубляет недостаток энергии в кардиомиоцитах [29].

Как известно, дыхательная цепь митохондрий в условиях кислородной недостаточности становится основным источником образования свободных радикалов кислорода, инициирующих чрезмерное усиление ПОЛ [12]. Другим источником этих радикалов является проокислительная ксантин-ксантинооксидазная система [16, 35]. В нормоксических условиях в клетках преобладает ксантиндегидрогеназа. Однако в условиях недостатка кислорода ксантиндегидрогеназа в течение нескольких минут переходит в оксидазную форму. АМФ, образующийся в результате гидролиза АТФ в условиях гипоксии, через аденозин, инозин и гипоксантин превращается в ксантин, который окисляется ксантинооксидазой с образованием супероксидного анион-радикала. Усиленная продукция свободных радикалов сопровождается расходом тканевых антиоксидантов и стимуляцией перекисидации мембран клеток [6].

Результаты настоящего исследования показали, что после перевязки ЛКА длительностью 60 мин в миокарде значительно увеличивается количество ГПЛ (на 97%). Одновременно отмечались изменения в активности антиоксидантной системы, ограничивающей скорость ПОЛ. Так, наблюдалось ингибирование активности СОД-ключевого фермента, восстанавливающего супероксидный радикал до перекиси водорода (на 28%). Отмечалось также снижение активности глутатионовой системы, обеспечивающей утилизацию перекиси водорода и ГПЛ, что проявлялось в уменьшении количества ВГ на 30%. В сыворотке крови при этом на 93% повышалась активность ПО. Этот антиоксидантный фермент, полностью ассоциированный с липопротеидами высокой плотности, препятствует окислению липидов в липопротеидах низкой плотности.

Введение животным УМФ за 5 мин до окклюзии приводило к стабилизации энергетического обмена в ишемизированном миокарде, что проявлялось в восстановлении до исходного уровня концентрации АТФ на 30-й мин, а КФ – на 60-й мин окклюзии. Можно полагать, что энергостабилизирующий эффект препарата обусловлен его способностью стимулировать скорость аэробного синтеза АТФ. Подтверждением этого предположения являются результаты проведенных нами ранее исследований, свидетельствующие

о предотвращении УМФ активации анаэробного гликолиза и стимуляции образования пирувата (количество пирувата в 2 раза превышало содержание этого субстрата у интактных крыс) [1]. Как известно, пируват, включаясь в цикл Кребса с последующим митохондриальным окислением, способствует сохранению энергетического баланса в кардиомиоцитах.

Следует отметить, что на 15-й мин ОИМ содержание АТФ и КФ в миокарде на фоне действия препарата было ниже, чем у интактных животных. Количество АТФ составляло 78%, а КФ – 23% от исходного уровня. На 30-й мин ишемии содержание АТФ достигало нормы, в то время как содержание КФ сохранялось низким и составляло только 45% от исходных значений. Такой низкий уровень КФ можно объяснить положительным инотропным действием уридиновых нуклеотидов [5]. Усиление сократительной функции миокарда требует увеличения расхода цитоплазматического КФ, играющего важную роль в обеспечении процесса мышечного сокращения энергией. Кроме того, можно полагать, что на самых ранних сроках ОИМ усиленный расход энергии еще не компенсируется ее транспортом из митохондрий вследствие ингибирования АТФ/АДФ-транслоказы, очень чувствительной к недостатку кислорода.

Профилактическое введение УМФ приводило к предотвращению активации ПОЛ и нарушений функции антиоксидантной системы. Так, содержание ГПЛ, активность СОД, концентрация ВГ в ишемизированном миокарде и активность ПО в сыворотке крови на фоне действия препарата оставались на уровне этих показателей у интактных крыс, что свидетельствует о сохранении равновесия процессов ПОЛ и активности антиоксидантной системы, необходимым для поддержания гомеостаза в клетках.

Селективный блокатор мито $K_{\text{АТФ}}$ -каналов 5-НД, введенный животным за 5 мин до инъекции УМФ и последующей окклюзии ЛКА длительностью 60 мин, полностью устранял кардиопротекторный эффект данного уридинового нуклеотида. В миокарде крыс этой группы содержание АТФ и КФ оставалось на уровне значений этих показателей у животных с ОИМ. Этот факт позволяет говорить о том, что энергостабилизирующее действие УМФ определяется, в основном, его способностью активировать мито $K_{\text{АТФ}}$ -каналы, вероятно, увеличивая внутриклеточный пул активатора этих каналов – УДФ [30]. Блокада мито $K_{\text{АТФ}}$ -каналов также полностью устраняла положительный эффект УМФ в отношении ограничения интенсивности ПОЛ и активации антиоксидантной системы, о чем свидетельствовало сохранение на уровне контрольных значений содержания ГПЛ, активности СОД, концентрации ВГ в миокарде и активности ПО в сыворотке крови.

Адаптация и повышение устойчивости организма к гипоксии сопровождается активацией как митоK_{АТФ}-канала, осуществляющего вход калия в митохондрии, так и системы выхода калия [32]. Активация калиевого цикла в митохондриях ведет к их «мягкому» разобщению, сопровождающемуся, как известно, значительным снижением образования в мембранах активных форм кислорода [26]. Последнее подтверждается результатами, полученными в настоящей работе, а также литературными данными о том, что ингибирование митоKATФ-канала приводит к увеличению в митохондриях скорости образования перекисных радикалов [19].

Таким образом, в результате проведенных исследований было установлено, что профилактическое введение УМФ приводит к повышению устойчивости кардиомиоцитов к недостатку кислорода в условиях острой ишемии миокарда, что проявляется в сохранении энергетического статуса и равновесии между ПОЛ и антиоксидантной системой в клетках. Вследствие этого происходит уменьшение размеров зоны ишемии и нормализация электрофизиологических функций сердца [1]. Результаты настоящего и ранее проведенных исследований с применением селективного блокатора митоK_{АТФ}-каналов позволяют заключить, что активация этих каналов играет ведущую роль в реализации защитного эффекта УМФ при ишемии миокарда.

Работа поддержана грантом РФФИ (07-04-00759-а), МНТЦ (№ 3301) и программой «Развитие научного потенциала высшей школы»

Литература

1. 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 // Бюл. экспер. биол. 2007. Т. 144. № 9. С. 297–300.
2. Галенко-Ярошевский П.А., Гацура В.В. Экспериментальные аспекты оптимизации фармакотерапии ишемии миокарда. М.: Медицина, 2001.
3. Гампер Н.Л., Саар В.Г., Королева Е.М., Савина М.В. Определение свободных нуклеотидов в тканевых, клеточных и митохондриальных экстрактах методом микроколоночной высокоэффективной жидкостной хроматографии // Журн. эволюц. биохим. и физиол. 1998. Т. 34. № 2. С. 178–182.
4. Дубинина Е.Е., Сальникова Л.А., Ефимова Л.Ф. Активность и изоферментный спектр супероксиддисмутазы эритроцитов и плазмы крови человека // Лаб. дело. 1983. № 10. С. 30–33.
5. Елисеев В.В., Родионова О.М., Сапронов Н.С., Селизарова Н.О. Влияние уридина и уридиновых нуклеотидов на работу изолированного сердца крыс

- при регионарной ишемии // Пат. физиол и экспер. тер. 2002. № 2. С. 13–15.
6. Зарубина И.В., Шабанов П.Д. Молекулярная фармакология антигипоксантов. СПб., 2004.
7. Костюченко А.Л., Семиголовский Н.Ю. Современные реальности клинического применения антигипоксантов // ФАРМиндекс: практик. 2002. № 3. С. 102–122.
8. Методы биохимических исследований / Под ред. М.И. Прохоровой. Л.: Изд-во ЛГУ, 1982.
9. Миронова Г.Д., Григорьев С.М., Скарга Ю.Ю. и др. АТФ-зависимый калиевый канал митохондрий печени крысы. II. Ингибиторный анализ, кластеризация канала // Биологические мембраны. 1996. Т. 13. № 5. Р. 537–544.
10. Миронова Г.Д., Качаева Е.В., Крылова И.Б. и др. Митохондриальный АТФ-чувствительный калиевый канал. II. Роль канала в защите сердца от ишемии // Вестн. АМН. 2007. № 2. С. 34–43.
11. Родионова О.М. Сравнительная характеристика кардиотропных эффектов уридиновых нуклеотидов: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. СПб., 2007.
12. Скулачев В.П. Нефосфорилирующее дыхание как механизм, предотвращающий образование активных форм кислорода // Мол. биол. 1995. Т. 29. Вып. 6. С. 1119–1209.
13. Современные методы в биохимии / Под ред. В.Н. Ореховича. М.: Медицина, 1977.
14. Соленкова Н.В., Маслов Л.Н., Дауни Дж. М. АТФ-зависимые K⁺-каналы и регуляция устойчивости сердца к ишемическим и реперфузионным воздействиям // Патол. физиол. и экспер. тер. 2006. № 2. С. 28–31.
15. Ardehali H. Role of the mitochondrial ATP-sensitive K⁺ channels in cardioprotection // Acta Biochem. Polonica. 2004. Vol. 51. № 2. P. 379–390.
16. Chambers D.E., Parks D.A., Patterson G.A. Xanthine oxydase as a source of free radical damage in myocardial ischemia // J. Cell. Cardiol. 1985. Vol. 17. P. 145–152.
17. Eckerson H.W., Romson J., Wyte C., La Du D.N. The human serum paraoxonase polymorphism: identification of phenotypes by their response to salts // Am. J. Hum. Genet. 1983. Vol. 35 (2). P. 214–217.
18. Ennor A., Rosenberg H. Methods of determination phosphocreatine // Biochem. J. 1962. Vol. 51. P. 606–610.
19. Ferranti R.F., de Silva M.M., Kowaltowski A.J. Mitochondrial ATP-sensitive K⁺ channel opening decreases reactive oxygen species generation // FEBS Letters. 2003. Vol. 536. P. 51–55.
20. Fryer R.M., Ealls J.T., Hsu A.K., Henry M.M., Gross G.J. Ischemic preconditioning in rats: role of mitochondrial KATP channel in preservation of mitochondrial function // Am. J. Physiol. 2000. Vol. 278. P. H305–H312.
21. Gross G.J. The role of mitochondrial K ATP channels in cardioprotection // Basic. Res. Cardiol. 2000. Vol. 95 (4). P. 280–284.

22. Gross E.R., Gross G.J. Pharmacologic therapeutics for cardiac reperfusion injury // *Expert Opin. Emerg. Drugs*. 2007. Vol. 12 (3). P. 367–388.
23. Grover G.J., Garlid K.D. ATP-sensitive potassium channels: a review of their cardioprotective pharmacology // *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2000. Vol. 32. P. 677–695.
24. Honda H.M., Korge P., Weiss J.N. Mitochondria and ischemia / reperfusion injury // *Ann. NY Acad. Sci.* 2005. Vol. 1047. P. 248–258.
25. Iwai T., Tanonaca K., Koshimizu M., Takeo S. Preservation of mitochondrial function by diazoxide during sustained ischemia in the rat heart // *Br. J. of Pharmacol.* 2000. Vol. 129. P. 1219–1227.
26. Korshunov S. S., Skulachev V. P., Starkov A. High protonic potential actuates a mechanism of production of reactive oxygen species in mitochondria // *FEBS Letters*. 1997. Vol. 416. P. 15–18.
27. Kowaltowski A.J., Seetharaman S., Paucek P., Garlid K.D. Bioenergetic consequences of opening the ATP-sensitive K⁺ channel of heart mitochondria // *Am. J. Physiol.* 2001. Vol. 280. P. H649–H657.
28. Krylova I.B., Kachaeva E.V., Negoda A.E. et al. The cardioprotective effect uridine and uridine -5 monophosphate: the role of the mitochondrial ATP-dependent potassium channel // *Exper. Geront.* 2006. Vol. 41. № 7. P. 693–703.
29. Laclau M.N., Boudina S., Thambo J.B. et al. Cardioprotection by ischemic preconditioning preserves mitochondrial function and functional coupling between adenine nucleotide translocase and creatine kinase // *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2001. Vol. 33. P. 947–956.
30. Matsushita S., Fanburg B. Pyrimidine nucleotide synthesis in the normal and hypertrophying rat heart. Relative importance of the de novo and “salvage” pathways // *Circ. Res.* 1970. Vol. 27. P. 415–428.
31. Mironova G., Negoda A., Marinov B. et al. Functional distinctions between the mitochondrial ATP-dependent K⁺ channel (mitoKATP) and its inward rectifier subunit (mitoKIR) // *Biol. Chem.* 2004. Vol. 27 (31). P. 32562–32568.
32. Mironova G.D. Adaptation to oxygen insufficiency, the role of mitochondrial ATP dependent potassium channel // *Biological motility: Achievements and Perspectives*. 2008. T. 1. P. 166–169.
33. Nishida H., Sato T., Fukasawa M. et al. Oxytocin potentiates the opening of mitochondrial ATP-sensitive K⁺ channels and reduces infarct size in rabbit hearts // *J. Pharmacol. Sci.* 2007. Vol. 103 (Suppl. 1). 102 p.
34. Nishida H., Sato T., Ogura T., Nakaya H. New aspects for treatment of cardiac diseases based on diversity mitochondrial ion channels and cardioprotection // *J. Pharmacol. Sci.* 2009. Vol. 109. P. 341–347.
35. Nishino T. The conversion of xanthine dehydrogenase to xanthine oxidase end the role of enzyme in reperfusion injury // *J. Biochem. (Tokyo)*. 1994. Vol. 116. P. 1–6.
36. Oldenburg O., Cohen M.V., Yellon D.M., Downey J.M. Mitochondrial KATP channels: role in cardioprotection // *Cardiovasc. Res.* 2002. Vol. 55. P. 429–437.
37. O’Rourke B. Evidence for mitochondrial K⁺ channels and their role in cardioprotection // *Circ. Res.* 2004. Vol. 94. P. 420–423.
38. Sato T., Marban E. The role of mitochondrial KATP channels in cardioprotection // *Basic. Res. Cardiol.* 2000. Vol. 95. P. 285–289.
39. Selye H., Bajusz E., Grasso S. Simple techniques for the surgical occlusion of coronary vessels in the rat // *Angiology*. 1960. Vol. 11. P. 398–407.
40. Suleiman M.S., Halestrap A.P., Griffiths E.J. Mitochondria: Target for myocardial protection // *Pharmacol. and Ther.* 2001. Vol. 89. № 1. P. 290–346.
41. Zarubina I.V. Biochemical aspects of hypoxic cell injury (rev.) // *Hypoxia Med. J.* 1999. Vol. 1. № 7. P. 2–9.