



## МЕДИКО–БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

УДК 577.121:615.03:615.27

### АДЕНОЗИНТРИФОСФОРНАЯ КИСЛОТА В КРОВИ КАК МАРКЕР СОСТОЯНИЯ ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО ОБМЕНА МИОКАРДА ПРИ ОЦЕНКЕ ЭНЕРГОСБЕРЕГАЮЩИХ ЭФФЕКТОВ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ КОРРЕКТОРОВ

### ADENOSINTRIFOSPHORIC ACID IN THE BLOOD AS A MARKER OF THE STATE OF THE ENERGY EXCHANGE OF THE MYOCARDIUM AT THE EVALUATION OF THE ENERGY-SAVING EFFECTS OF METABOLIC CORRECTORS

В.Г. Кукес<sup>1</sup>, Т.В. Горбач<sup>2</sup>, О.В. Ромашенко<sup>3</sup>, В.В. Румбешт<sup>3</sup>, Л.Р. Закирова<sup>3</sup>,  
П.К. Алфёров<sup>4</sup>, Н.Д. Грищенко<sup>4</sup>, Л.В. Стаценко<sup>4</sup>, Н.С. Горбунова<sup>4</sup>,  
А.А. Грищенко<sup>5</sup>

V.G. Kukes<sup>1</sup>, T.V. Gorbach<sup>2</sup>, O.V. Romaschenko<sup>3</sup>, V.V. Rumbesht<sup>3</sup>, L.R. Zakirova<sup>3</sup>,  
P.K. Alferov<sup>4</sup>, N.D. Grischenko<sup>4</sup>, L.V. Statsenko<sup>4</sup>, N.S. Gorbunova<sup>4</sup>, A.A. Grischenko<sup>5</sup>

<sup>1)</sup>Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова,  
Россия, 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

<sup>2)</sup>Харьковский национальный медицинский университет,  
Украина, г. Харьков, Шевченковский район, проспект Науки, 4

<sup>3)</sup>Белгородский государственный национальный исследовательский университет  
Россия, 308015, г. Белгород, ул. Победы, д. 85

<sup>4)</sup>Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа  
Россия, 308007, г. Белгород, ул. Некрасова, д. 8/9

<sup>5)</sup>Белгородская центральная районная больница,  
Россия, 308511, Белгородский район, с. Стрелецкое, ул. Королева, д. 77

<sup>1)</sup>First Moscow State Medical University, named by I.M. Sechenov  
Russia, 119991, Moscow, Trubetskaya St., 8, building 2

<sup>2)</sup>Kharkov National Medical University  
Ukraine, Kharkov, Shevchenkovskiy district, Science prospectus, 4

<sup>3)</sup>Belgorod State National Research University, Russia, 308015, Belgorod, Pobedy st., 85

<sup>4)</sup>Belgorod Regional Clinical Hospital of St. Joasaph, Russia, 308007, Belgorod, Nekrasov St., 8/9

<sup>5)</sup>Belgorod Central Regional Hospital, Russia, 308511, Belgorod region, v. Streletskoye, Koroleva St., 77

E-mail: Romashenko@bsu.edu.ru

#### Аннотация

С целью определения адекватного маркера состояния энергетического обмена миокарда при оценке энергосберегающих эффектов метаболитических корректоров было проведено экспериментальное исследование на 60 крысах-самцах линии Вистар с моделированием ишемии миокарда. Были обнаружены энергосберегающие эффекты триметазидина, мельдония, цитофлавина и фосфокреатина



при введении крысам с ишемией миокарда, которые достигались разными путями и в разной степени. Показатель концентрации аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ) в сыворотке крови и/или эритроцитах тесно коррелировал с уровнем АТФ в гомогенате миокарда и с активностью митохондриальных ферментов сердца – сукцинатдегидрогеназы (СДГ), цитратсинтазы (ЦС), пируватдегидрогеназы (ПДГ), в связи с чем данный показатель можно рекомендовать к исследованию для оценки эффективности кардиоцитопротекторов как наиболее адекватный маркер их энергосберегающего эффекта.

### **Abstract**

In order to determine an adequate marker of the state of myocardial energy metabolism when assessing the energy-saving effects of metabolic correctors, an experimental study was performed on 60 male Wistar rats with modeling of myocardial ischemia. Energy-saving effects of trimetazidine, meldonium, cytoflavin, and phosphocreatine were found in rats with myocardial ischemia, which were achieved in different ways and in varying degrees. The concentration of adenosine triphosphate (ATP) in blood serum and / or erythrocytes closely correlated with the level of ATP in myocardial homogenate and with the activity of mitochondrial enzymes of the heart - succinate dehydrogenase (SDG), citrate synthase (CA), pyruvate dehydrogenase (PDH), and therefore this indicator can be recommended to the study to assess the effectiveness of cardiac cytoprotectors as the most appropriate marker for their energy-saving effect.

**Ключевые слова:** кардиоцитопротекция, энергосберегающий эффект, метаболические корректоры, триметазидин, мельдоний, цитофлавин, фосфокреатин, АТФ, метаболизм миокарда.

**Keywords:** cardiocytoprotection, energy-saving effect, metabolic correctors, trimetazidine, meldonium, cytoflavin, phosphocreatine, ATP, myocardial metabolism.

---

## **Введение**

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) занимает лидирующую позицию по показателям распространённости и смертности в нашей стране и во многих других развитых странах, несмотря на разработанные стандарты фармакотерапии, что обуславливает необходимость модернизации принятых схем лечения [Харченко и др., 2006; Ратманова, 2009]. Одним из перспективных направлений на пути повышения эффективности фармакотерапии ИБС считается кардиоцитопротекция [Амосова, 2000; Мкртчян, 2003; Асташкин и др., 2009]. Препараты метаболического ряда широко используются врачами стран постсоветского пространства как лекарственные препараты, повышающие качество жизни больных, в то время как в Европе их назначают не более чем в 1% случаев ввиду отсутствия доказательств их влияния на продолжительность жизни больных [Мазур, 2007]. Одним из препятствий на пути преодоления сомнений врачей в эффективности и целесообразности назначения кардиоцитопротекторов является отсутствие адекватных методов оценки метаболизма миокарда ввиду труднодоступности и этической невозможности выполнения исследований на ткани сердца человека.

## **Цель**

Целью настоящего исследования явилось определение адекватного маркера состояния энергетического обмена миокарда для оценки энергосберегающих эффектов метаболических корректоров при экспериментальной ишемии миокарда.

## **Материалы и методы исследования**

Для достижения цели работы было выполнено экспериментальное исследование, объектом которого явились 60 крыс-самцов линии Вистар возрастом 10 месяцев, которых содержали в стандартных условиях вивария. Использовали следующие группы животных: 1) интактные крысы (n=10); 2) крысы с экспериментальной ишемией миокарда (n=10); 3) крысы с экспериментальной ишемией миокарда, которым вводили триметазидин (n=10); 4) крысы с экспериментальной ишемией миокарда, которым вводили цитофлавин

(n=10); 5) крысы с экспериментальной ишемией миокарда, которым вводили фосфокреатин (n=10); 6) крысы с экспериментальной ишемией миокарда, которым вводили мельдоний (n=10). Возраст животных выбирали с позиции соответствия 10-месячных крыс среднему возрасту человека. Выбор метаболических корректоров проводили с позиций их влияния на различные звенья энергетического обмена кардиомиоцитов.

Моделирование ишемии миокарда проводили по методу, описанному Гаман (2011): ежедневно в течение 7 дней подкожно крысам вводили 0.1 мл 0.1% раствора адреналина. Дозу вводимых лекарственных препаратов рассчитывали по формуле Рыболовлева и др. (1979), она составила: 1) для триметазидина (чистого сухого вещества фирмы «SigmaAldrich») – 0.5 мг/100 граммов массы тела крысы в 2 мл 0.9% раствора NaCl внутривенно 2 раза в сутки, что эквивалентно рекомендуемой дозе триметазидина для человека (35 мг 2 раза в сутки перорально); 2) для цитофлавина – 0.07 мл/100 граммов массы тела крысы в 1.5 мл 0.9% раствора NaCl внутривенно 1 раз в сутки, что эквивалентно рекомендованной дозе для человека (10 мл внутривенно капельно в разведении 200 мл 0.9% раствора NaCl 1 раз в сутки); 3) для фосфокреатина – 13 мг/100 граммов массы тела крысы в 2 мл 0.9% раствора NaCl внутривенно 1 раз в сутки, что эквивалентно дозе препарата «Неотон» 2 г/сутки внутривенно капельно; 4) для мельдония (Милдроната фирмы «Grindex», Латвия) – 0.03 мл/100 граммов массы тела крысы в 1.5 мл 0.9% раствора NaCl внутривенно 1 раз в сутки, что эквивалентно рекомендованной дозе для человека (5 мл внутривенно 1 раз в сутки).

Животных выводили из эксперимента через 10 дней после введения препаратов путем декапитации. Сердце перфузировали охлажденным 0.9% раствором NaCl. Приготовление гомогенатов миокарда и выделение митохондрий производили по методу, описанному Мешковой и др. (1979). Из гепаринизированной крови выделяли эритроциты центрифугированием. Отмытые эритроциты использовали для определения содержания 2,3-дифосфоглицерата (2,3-ДФГ) и свободных нуклеотидов – аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ) и аденозиндифосфорной кислоты (АДФ) [Мранова, 1975]. В сыворотке крови определяли содержание АТФ, АДФ [Прохорова, 1982]; в митохондриях исследовали активность сукцинатдегидрогеназы (СДГ), цитратсинтазы (ЦС) и пируватдегидрогеназы (ПДГ) [Прохорова, 1982]; в гомогенате миокарда определяли уровень АТФ [Мешкова и др., 1979; Прохорова, 1982].

Полученные данные обрабатывали методом вариационной статистики с расчетом средних арифметических величин и их ошибок, проведением корреляционного анализа, оценкой достоверности различий по t-критерию Стьюдента с помощью программ «Microsoft Excel 2000» и «SPSS for Windows 11.0».

### Результаты и их обсуждение

При моделировании ишемии миокарда у крыс было обнаружено достоверное повышение уровня 2,3-ДФГ и некоторое снижение концентрации АТФ в эритроцитах, что свидетельствует о тканевой гипоксии и развитии энергодефицита (см. табл.). В митохондриях обнаружено достоверное снижение активности изучаемых ферментов цикла Кребса – СДГ, ЦС, а также ПДГ, что свидетельствует о снижении интенсивности процессов окислительного фосфорилирования и окислительного декарбоксилирования пирувата. Следствием данного факта является обнаруженное достоверное снижение концентрации АТФ в гомогенате миокарда (см. табл.).

В эксперименте на животных изучали эффективность всех 4-х лекарственных препаратов метаболического ряда при моделированной хронической ишемии миокарда. Обнаружили существенные различия в механизмах действия каждого из них.

Результирующим показателем энергосберегающего эффекта препаратов считали уровень АТФ в гомогенате миокарда, который отражает количество АТФ внутри кардиомиоцитов.

Таблица  
Table.

Показатели метаболизма миокарда у крыс 10 месяцев в норме, при экспериментальной ишемии миокарда и на фоне введения метаболических корректоров ( $M \pm m$ )  
The parameters of myocardial metabolism in 10 months rats in normal, at experimental myocardial ischemia and with the introduction of metabolic correctors ( $M \pm m$ )

Показатели		Интактные крысы, n=10	Крысы с ишемией миокарда, n=10	Крысы с ишемией миокарда + цитофлавин, n=10	Крысы с ишемией миокарда + триметазидин, n=10	Крысы с ишемией миокарда + мельдоний, n=10	Крысы с ишемией миокарда + фосфокреатин, n=10
Эритроциты	АТФ, мкмоль/л	664.54±14.49 <sup>ΔΔ##</sup>	594.44±5.75**	582.47±5.24**	587.05±6.40**	638.88±14.96 <sup>Δ</sup>	589.28±5.43**
	АДФ, мкмоль/л	315.11±8.78	330.53±16.05	316.05±3.01	323.57±5.40	319.27±7.51	328.86±2.93
	2.3-ДФГ, мкмоль/л	4.82±0.29 <sup>ΔΔ##</sup>	7.21±0.32**	6.84±0.15**	6.12±0.19 <sup>Δ</sup>	5.70±0.18* <sup>ΔΔ</sup>	6.69±0.21**
Сыворотка крови	АТФ, мкмоль/л	200.08±3.47 <sup>ΔΔ##</sup>	162.81±4.57* <sup>#</sup>	177.70±2.15** <sup>Δ</sup>	171.81±1.61**	192.32±5.36 <sup>ΔΔ</sup>	192.02±4.76 <sup>ΔΔ</sup>
	АДФ, мкмоль/л	75.92±1.58 <sup>##</sup>	79.31±1.13 <sup>##</sup>	91.21±0.79* <sup>ΔΔ</sup>	85.00±3.22 <sup>*</sup>	77.33±2.29	90.91±1.56** <sup>ΔΔ</sup>
Митохондрии	СДГ, нмоль/мин·мг	17.82±1.10 <sup>ΔΔ##</sup>	11.83±0.47 <sup>**#</sup>	13.45±0.47* <sup>Δ</sup>	10.77±0.68 <sup>**ΔΔ</sup>	13.68±0.65 <sup>*</sup>	10.12±0.29** <sup>Δ</sup>
	ЦС, нмоль/мин·мг	3.94±0.23 <sup>ΔΔ#</sup>	2.38±0.21 <sup>**#</sup>	3.21±0.20 <sup>*Δ</sup>	3.08±0.27 <sup>**</sup>	3.12±0.10 <sup>*Δ</sup>	2.00±0.08**
	ПДГ, мкмоль НАД/мин·мг	31.04±0.89 <sup>ΔΔ</sup>	21.68±0.90** <sup>##</sup>	31.34±0.73 <sup>ΔΔ</sup>	22.32±0.57 <sup>**</sup>	27.30±0.45** <sup>ΔΔ</sup>	24.45±0.34** <sup>Δ</sup>
	АТФ в гомогенате миокарда, мкмоль/л	3.08±0.24 <sup>ΔΔ#</sup>	1.18±0.08 <sup>**##</sup>	2.09±0.16 <sup>*ΔΔ</sup>	2.00±0.05 <sup>**ΔΔ</sup>	3.16±0.09 <sup>ΔΔ</sup>	1.96±0.08** <sup>ΔΔ</sup>

Примечание. АТФ – аденозинтрифосфат, АДФ – аденозиндифосфат, 2.3-ДФГ – 2.3дифосфоглицерат, СДГ – сукцинатдегидрогеназа, ЦС – цитратсинтаза, ПДГ – пируватдегидрогеназа. Достоверность различий: \* $p < 0.05$ ; \*\*  $p < 0.01$  в сравнении с интактными крысами; <sup>Δ</sup>  $p < 0.05$ ; <sup>ΔΔ</sup>  $p < 0.01$  в сравнении с группой «ишемия миокарда»; #  $p < 0.05$ ; ##  $p < 0.01$  в сравнении с группой «ишемия миокарда+цитофлавин»; <sup>§</sup>  $p < 0.05$ ; <sup>§§</sup>  $p < 0.01$  в сравнении с группой «ишемия миокарда+мельдоний»; <sup>!</sup>  $p < 0.05$ ; <sup>!!</sup>  $p < 0.01$  в сравнении с группой «ишемия миокарда+фосфокреатин».

Введение триметазида, цитофлавина и фосфокреатина повышало концентрацию АТФ внутри кардиомиоцитов, но без достижения уровня интактных крыс. Введение мельдония приводило к восстановлению количества АТФ в гомогенате сердца до уровня интактных крыс, без избыточного накопления данного нуклеотида, что, на наш взгляд, свидетельствует об отсутствии допинговых свойств у препарата (рис. 1).

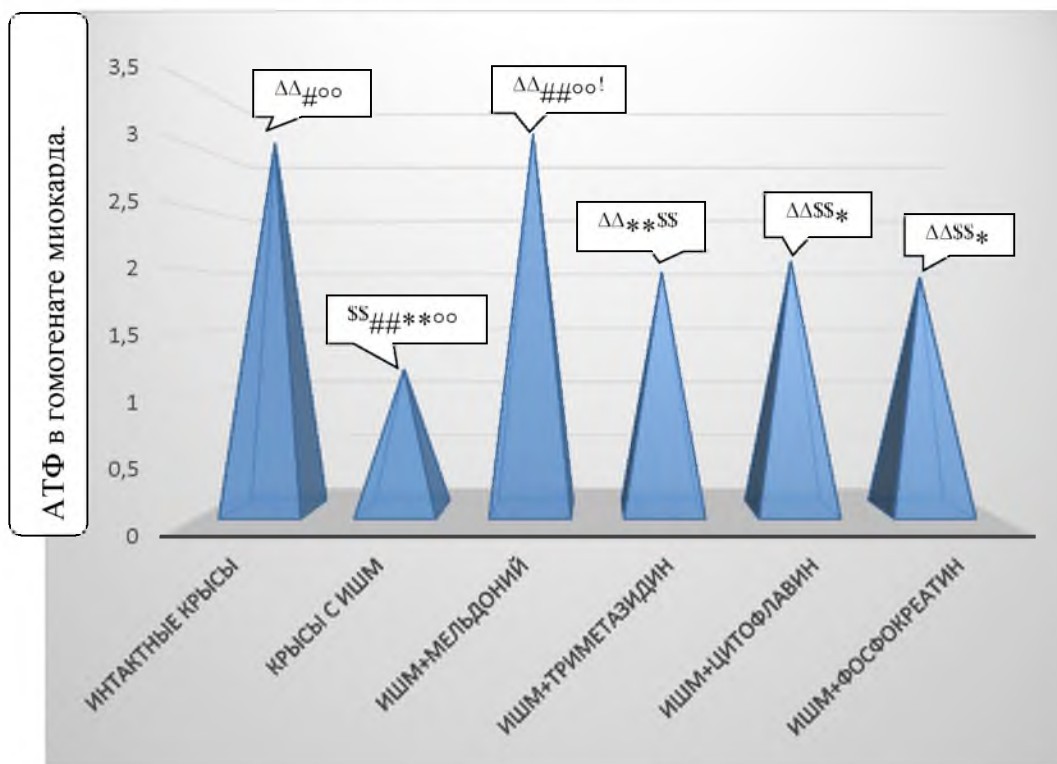


Рис. 1. Концентрация АТФ в гомогенате миокарда крыс 10 месяцев на фоне введения различных метаболических корректоров при моделированной ишемии миокарда (ИшМ) (мкмоль/л)  
 Fig. 1. Concentration of ATP in rat myocardium homogenate for 10 months against the background of the introduction of various metabolic correctors in simulated myocardial ischemia (IshM) (μmol / L)

Примечание. Достоверность различий: \*p<0.05; \*\* p<0.01 в сравнении с интактными крысами; Δp<0.05; ΔΔp<0.01 в сравнении с группой «ишемия миокарда»; # p<0.05; ## p<0.01 в сравнении с группой «ишемия миокарда+цитофлавин»; \$p<0.05; \$\$p<0.01 в сравнении с группой «ишемия миокарда+мельдоний»; †p<0.05; ††p<0.01 в сравнении с группой «ишемия миокарда+фосфокреатин»; °p<0.05; °°p<0.01 в сравнении с группой «крысы с ишемией миокарда+триметазидин».

Уровни АТФ в сыворотке крови и эритроцитах на фоне введения метаболических корректоров имели похожую динамику, что отражено в таблице 1 и нашло своё подтверждение при выполнении корреляционного анализа.

Так, нами были обнаружены положительные корреляционные связи между концентрацией АТФ в гомогенате миокарда и в сыворотке крови (r=0.66, p<0.0001) (рисунок 2), в эритроцитах (r=0.66, p<0.0001) (рисунок 3). Уровень АТФ в гомогенате миокарда также положительно коррелировал с активностью митохондриальных ферментов – сукцинатдегидрогеназы (r=0.67, p<0.0001) (рисунок 4), цитратсинтазы (r=0.65, p<0.0001) (рисунок 5) и пируватдегидрогеназы (r=0.75, p<0.0001) (рис. 6). Отмечалась обратная взаимосвязь концентрации АТФ в миокарде с показателем 2.3-ДФГ эритроцитов (r=-0.33, p<0.01).

Исследовали активность митохондриальных ферментов – СДГ, ЦС и ПДГ у интактных крыс, при моделировании ишемии миокарда и под влиянием метаболических корректоров в сравнительном аспекте. Так, активность сукцинатдегидрогеназы при моделировании ишемии миокарда достоверно снижалась, введение цитофлавина и мельдония приводило к частичной активации данного фермента, в то время как введение триметазидина и фосфокреатина сопровождалось снижением активности СДГ (см. табл.).

Активность цитратсинтазы при экспериментальной ишемии миокарда существенно снижалась. Введение триметазидина, цитофлавина и мельдония приводило к небольшому повышению активности ЦС в митохондриях, в то время как введение фосфокреатина сопровождалось инактивацией цитратсинтазы в митохондриях крыс (см. табл.).

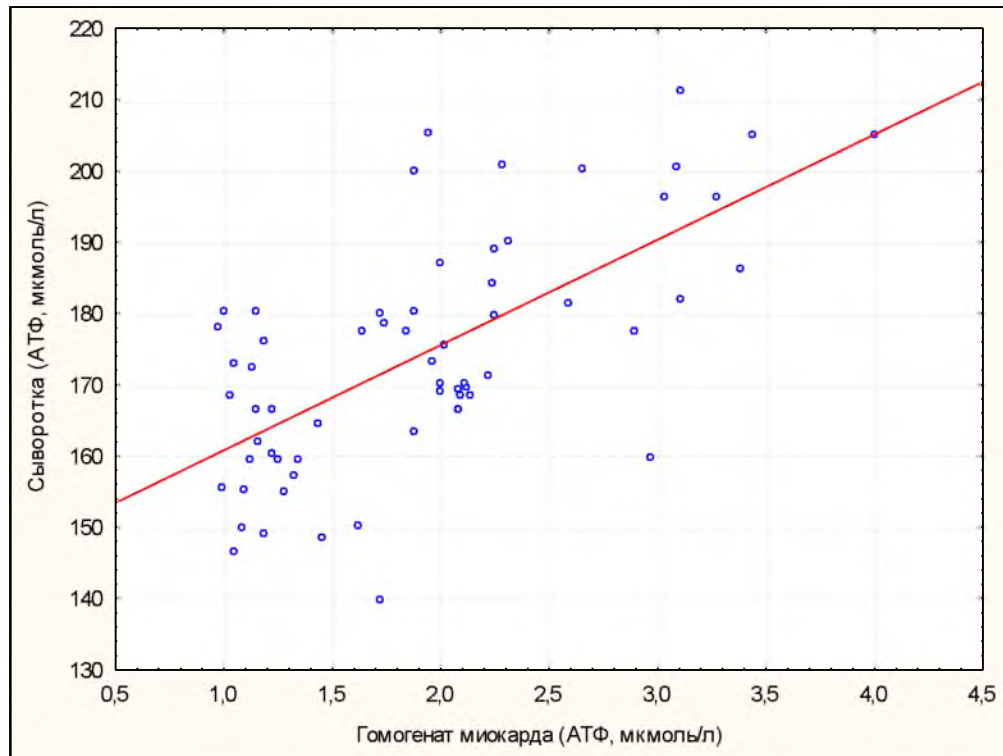


Рис. 2. Корреляционная зависимость между содержанием АТФ в гомогенате миокарда и в сыворотке крови у крыс

Fig. 2. Correlation between ATP content in myocardial homogenate and serum in rats

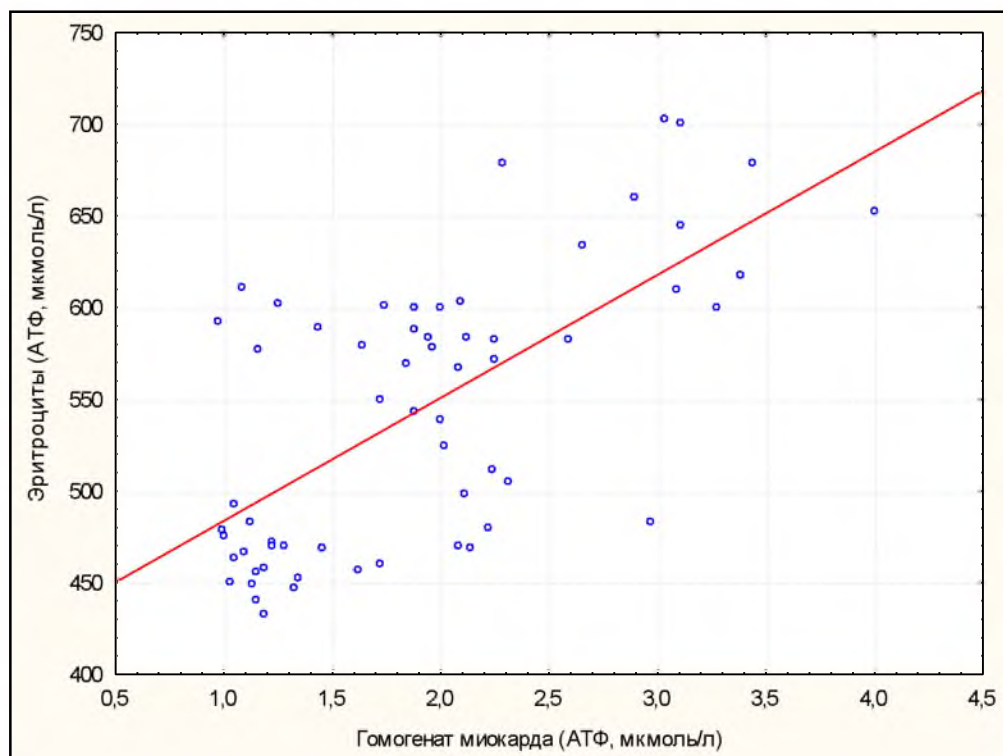


Рис. 3. Корреляционная зависимость между содержанием АТФ в гомогенате миокарда и в эритроцитах крыс

Fig. 3. Correlation dependence between the content of ATP in homogenate of myocardium and in erythrocytes of rats

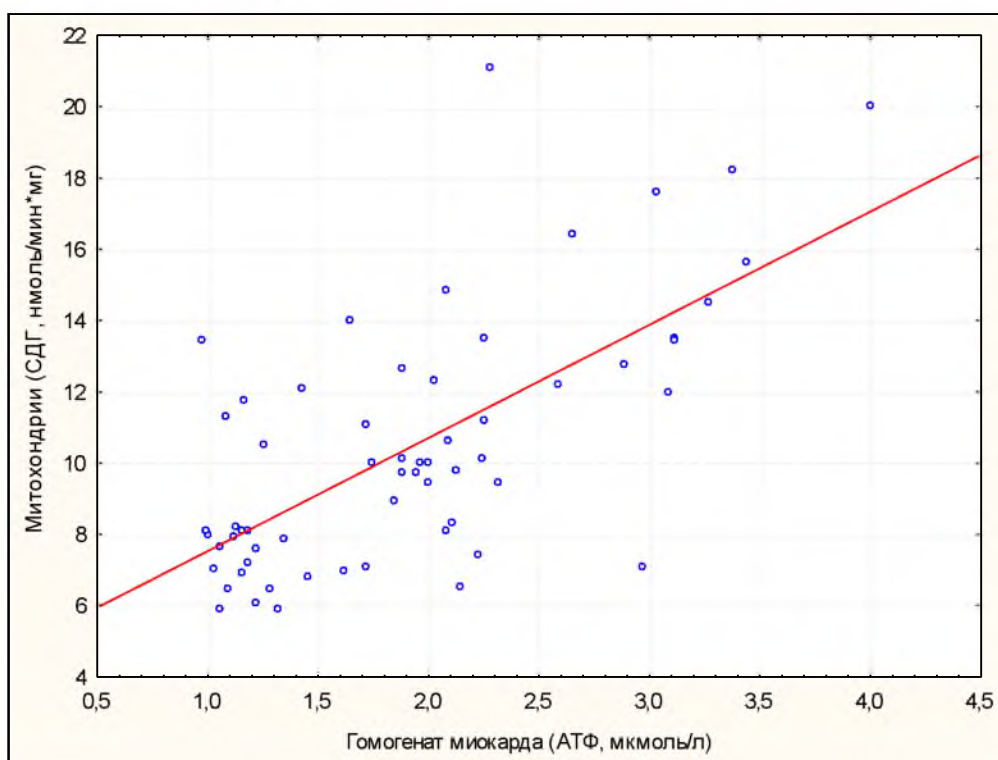


Рис. 4. Корреляционная зависимость между содержанием АТФ в гомогенате миокарда и активностью сукцинатдегидрогеназы в митохондриях кардиомиоцитов крыс

Fig. 4. Correlation dependence between the content of ATP in myocardial homogenate and the activity of succinate dehydrogenase in the mitochondria of rat cardiomyocytes

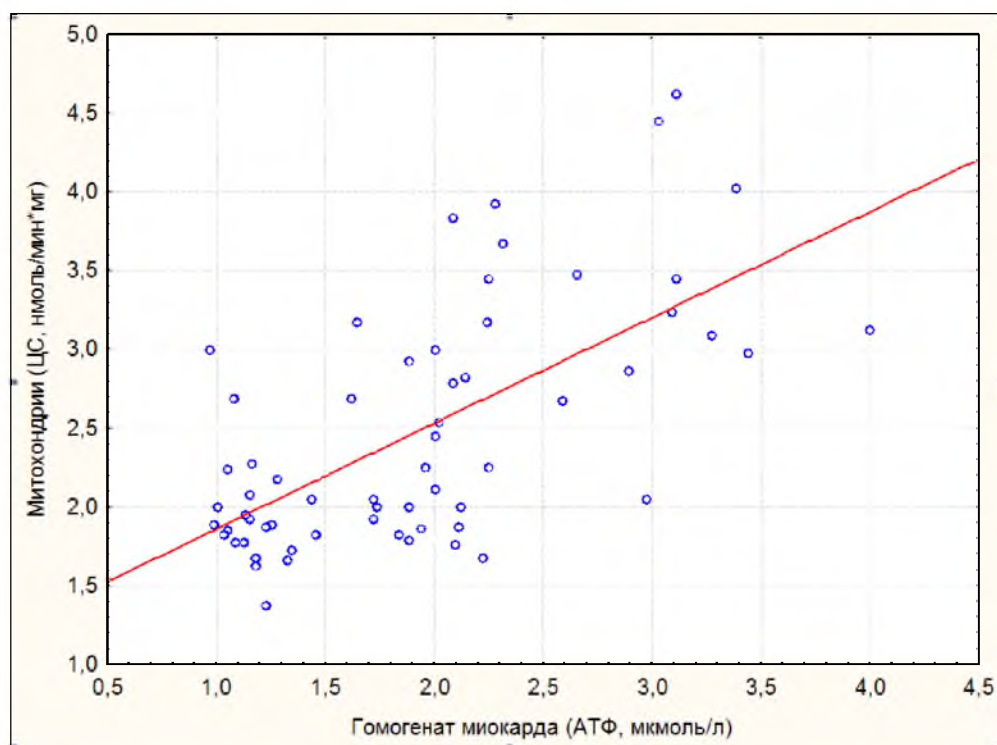


Рис. 5. Корреляционная зависимость между содержанием АТФ в гомогенате миокарда и активностью цитратсинтазы в митохондриях кардиомиоцитов крыс

Fig. 5. Correlation dependence between the content of ATP in myocardial homogenate and the activity of citrate synthase in the mitochondria of rat cardiomyocytes

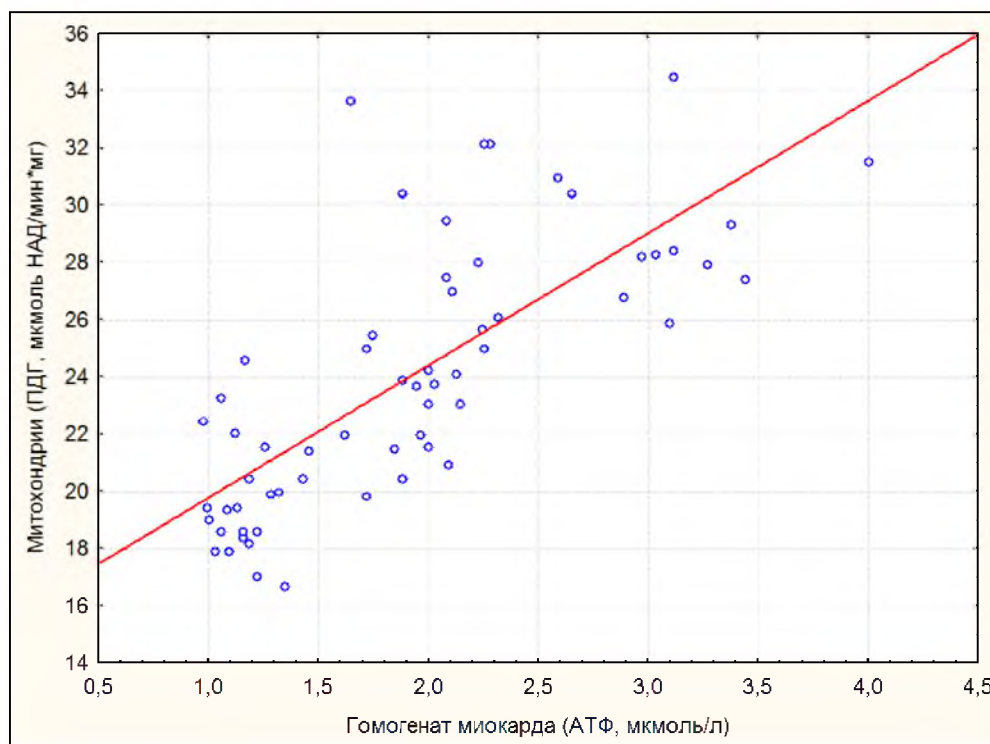


Рис. 6. Корреляционная зависимость между содержанием АТФ в гомогенате миокарда и активностью пируватдегидрогеназы в митохондриях кардиомиоцитов крыс  
Fig. 6. Correlation dependence between the content of ATP in myocardial homogenate and the activity of pyruvate dehydrogenase in the mitochondria of rat cardiomyocytes

Активность пируватдегидрогеназы в митохондриях кардиомиоцитов при экспериментальной ишемии миокарда достоверно снижалась. Введение цитофлавина животным способствовало повышению активности ПДГ до уровня интактных крыс, введение фосфокреатина способствовало небольшому повышению активности ПДГ, в то время как триметазидин не оказывал существенного влияния на активность данного фермента (см. табл.).

Обнаружили тесные прямые корреляционные взаимосвязи между всеми изученными митохондриальными ферментами: СДГ и ЦС ( $r=0.75$ ,  $p<0.0001$ ), СДГ и ПДГ ( $r=0.70$ ,  $p<0.0001$ ), ЦС и ПДГ ( $r=0.74$ ,  $p<0.0001$ ), а также между ними и уровнями АТФ в миокарде, эритроцитах и сыворотке крови, о чём уже было сказано выше.

### Обсуждение результатов

Концентрация АТФ в сыворотке крови отражает суммарную способность тканей улавливать и запасать свободную энергию в процессе гликолиза, цикла трикарбоновых кислот и окислительного фосфорилирования [Попков и др., 2004]. Обнаруженные нами положительные корреляционные связи между концентрацией АТФ в сыворотке крови и в гомогенате миокарда подтверждают данное положение применительно к ткани сердца. В литературе имеются аналогичные наблюдения. Так, Молчанов с соавторами (2005) исследовали уровень АТФ в венозной крови при различных стадиях постинфарктной сердечной недостаточности, считая данный показатель адекватным маркером энергообмена миокарда. Авторы обнаружили ряд корреляционных взаимосвязей между уровнем АТФ в крови и показателями морфофункционального состояния миокарда по данным эхокардиографии – конечным диастолическим объемом, ударным объемом и фракцией выброса левого желудочка [Молчанов и др., 2005]. Ковалёва с соавтором (2013) изучали концентрацию АТФ в эритроцитах во взаимосвязи с морфофункциональными параметрами сердца у пациентов с



гипертонической болезнью, сочетанной с сахарным диабетом. Авторы обнаружили корреляционную взаимосвязь между уровнем АТФ в эритроцитах и индексом массы миокарда левого желудочка [Ковалёва и др., 2013].

По мнению многих авторов эритроцит считается общепризнанной моделью живой клетки организма и в значительной мере отражает функциональное состояние кардиомиоцитов [Бокерия и др., 2004; Стрюк и др., 1996], поэтому определение адениловых нуклеотидов в эритроцитах является адекватным методическим подходом для определения состояния биоэнергетических процессов в миокарде [Филёв и др., 2005]. Полученные нами данные о наличии корреляционных взаимосвязей между уровнем АТФ в гомогенате миокарда и в эритроцитах подтверждают указанное положение.

Синтез АТФ в организме человека идёт преимущественно путём окислительного фосфорилирования АДФ при участии митохондриальных ферментов цикла Кребса (в том числе СДГ и ЦС) и окислительного декарбоксилирования пирувата при участии пируватдегидрогеназы [Северин, 2003]. Поэтому обнаруженные нами прямые положительные корреляционные взаимосвязи между уровнем АТФ в гомогенате миокарда и активностью митохондриальных ферментов СДГ, ЦС и ПДГ отражают естественный процесс энергообразования в миокарде. Высокая степень достоверности взаимосвязей и их сила совершенно логичны. В подтверждение нашим данным можно привести работу Закирова Р.Ш. с соавторами (2015), которые обнаружили прямые корреляционные взаимосвязи между уровнем АТФ в лимфоцитах крови человека и активностью дегидрогеназ митохондрий.

Известно, что универсальным механизмом адаптации к гипоксии является активация анаэробного окисления глюкозы в эритроцитах и повышение содержания 2,3-ДФГ – аллостерического регулятора сродства гемоглобина к кислороду [Boutilier, 2001]. Чем выше концентрация 2,3-ДФГ в эритроците, тем легче происходит отдача кислорода от гемоглобина периферическим тканям, что очень важно в условиях гипоксии для обеспечения адекватного энергообмена. Снижение уровня гипоксии ассоциируется с активацией окислительно-восстановительных реакций и внутримитохондриального синтеза АТФ [Северин, 2003]. Обнаруженная нами обратная взаимосвязь концентрации АТФ в миокарде с показателем 2,3-ДФГ является экспериментальным подтверждением указанного физиологического явления адаптации миокарда к гипоксии.

Таким образом, результаты собственного исследования и обзор литературы позволяют считать вполне обоснованным следующий вывод – по показателю концентрации АТФ в сыворотке крови и/или эритроцитах можно судить о содержании АТФ в миокарде и об интенсивности окислительно-восстановительных реакций, протекающих в митохондриях кардиомиоцитов.

Кроме того, полученные нами данные подтверждают факт наличия энергосберегающего эффекта у всех изученных нами метаболических корректоров: триметазида, цитофлавина, фосфокреатина и мельдония и показывают, что достижение экономизации энергии внутри кардиомиоцитов происходит разными путями и в разной степени у препаратов с разным механизмом действия. Так, триметазидин способствует переключению энергетического метаболизма с окисления жирных кислот на окисление глюкозы за счёт ингибирования ацетил-КоА-ацилтрансферазы, ключевого фермента окисления жирных кислот в митохондриях [Kantor et al., 2000]; цитофлавин содержит четыре компонента (янтарную кислоту, рибоксин, рибофлавин и никотинамид), каждый из которых способствует стимуляции цикла Кребса внутри митохондрий [Жирков и др., 2007]; фосфокреатин является экзогенным источником для реакции субстратного фосфорилирования внутри кардиомиоцитов [Щербак, 1994], мельдоний блокирует синтез карнитина, переносчика жирных кислот из цитозоля в митохондрии, тем самым переключает энергообмен с жирового типа на углеводный и, кроме того, стимулирует синтез окиси азота [Skarda et al., 2001].

Результаты выполненного нами исследования позволяют рекомендовать к использованию в клинической практике показатель концентрации АТФ в сыворотке крови или в



эритроцитах как наиболее адекватный и доступный маркер состояния энергетического обмена внутри кардиомиоцитов, по которому можно судить об энергосберегающем эффекте кардиоцитопротекторов в случае его определения в динамике лечения пациентов.

### Выводы

1. Концентрация АТФ в сыворотке крови или эритроцитах является наиболее адекватным показателем энергетического обмена в сердечной мышце ввиду тесной корреляции с уровнем АТФ в гомогенате миокарда и с активностью митохондриальных ферментов сердца – сукцинатдегидрогеназы, цитратсинтазы, пируватдегидрогеназы.

2. При экспериментальной ишемии миокарда обнаружены энергосберегающие эффекты триметазидина, цитофлавина, фосфокреатина и мельдония, которые достигаются разными путями и в разной степени.

3. Введение мельдония животным с экспериментальной ишемией миокарда приводило к восстановлению количества АТФ в гомогенате сердца до уровня интактных крыс, без избыточного накопления данного нуклеотида, что свидетельствует об отсутствии допинговых свойств у препарата.

4. Для оценки эффективности кардиоцитопротекторов в комплексном лечении пациентов с кардиальной патологией можно рекомендовать исследование концентрации АТФ в сыворотке крови или эритроцитах в динамике лечения как наиболее адекватный маркер их энергосберегающего эффекта.

### Список литературы References

1. Амосова Е.Н. 2000. Метаболическая терапия повреждения миокарда, обусловленного ишемией: новый подход к лечению ишемической болезни сердца и сердечной недостаточности. Украинский кардиологический журнал, 4: 85–92.

Amosova E.N. 2000. Metabolicheskaya terapiya povrezhdeniya miokarda, obuslovlennogo ishemiyey: novyy podkhod k lecheniyu ishemicheskoy bolezni serdtsa I serdechnoy nedostatochnosti [Metabolic therapy of myocardial damage caused by ischemia: a new approach to the treatment of coronary heart disease and heart failure]. Ukrainskiykardiologicheskijzhurnal, 4: 85–92. (in Russian)

2. Асташкин Е.И., Глезер М.Г., 2009. Метаболические цитопротекторы и механизмы их действия. Москва: 13 с.

Astashkin E.I., Glezer M.G. 2009. Metabolicheskiye tsitoprotektory I mekhanizmy ikh deystviya [Metabolic cytoprotectors and mechanisms of their action]. Moskva: 13 s. (in Russian)

3. Бокерия Л.А., Маликов В.Е., Юсифов А.С., Беришвили И.И. 2004. Механизм восстановления пула адениловых нуклеотидов и кислородтранспортной функции эритроцитов при реваскуляризации миокарда под воздействием энергостима. Клиническая физиология кровообращения и метаболизм, 1: 55–59.

Bokeriya L.A., Malikov V. E., Yusifov A.S., Berishvili I.I. 2004. Mekhanizm vosstanovleniya pula adenilovykh nukleotidov I kislorodtransportnoy funktsii eritrotsitov pri revaskulyarizatsii miokarda pod vozdeystviyem energostima [The mechanism of the recovery of the adenyl nucleotide pool and the oxygen transport function of erythrocytes in revascularization of the myocardium under the influence of energy resistance]. Klinicheskayafiziologiyakrovoobrashcheniya i metabolizm, 1: 55–59. (in Russian)

4. Гаман Д.В., Конопенко М.И., Тюбка Т.Ю. 2011. Особенности мофо-функциональной ультраструктуры сердца при экспериментальной ишемии миокарда. Украинский биофармацевтический журнал, 10(5): 16–20.

Gaman D.V., Konopenko M.I., Tyubka T.Yu. 2011. Osobennosti morfo-funktsional'noy ul'trastruktury serdtsa pri eksperimental'noy ishemii miokarda [Features of the morfo-functional cardiac ultrastructure in experimental myocardial ischemia]. Ukrainskiy biofarmatsevticheskiy zhurnal, 10(5): 16–20. (in Russian)

5. Жирков А.М., Батоцыренов Б.В., Амагыров В.П. 2007. Совместное использование коректора доставки кислорода перфторана и субстратного антигипоксанта цитофлавина в интенсивной терапии острого инфаркта миокарда. Вестн. СПбГМА им. И.И. Мечникова, 4: 106–110.

Zhirkov A.M., Batotsyrenov B.V., Amagirov V.P. 2007. Sovmestnoye ispol'zovaniye korrekтора dostavki kisloroda perflorana I substratnogo antigipoksanta tsitoflavina v intensivnoy terapii ostrogo infarkta miokarda [Joint use of the corrector of oxygen delivery of perfluorane and substrate antihypoxant of cytoflavin in intensive therapy of acute myocardial infarction]. Vestn. SPbGMAim. I.I. Mechnikova, 4: 106–110. (in Russian)

6. Закиров Р.Ш., Сорокина Е.Г., Карасёва О.В., Семёнова Ж.Б., Петричук С.В., Рошаль Л.М., Пинелис В.Г. 2015. Функциональное состояние митохондрий лимфоцитов периферической крови при черепно-мозговой травме у детей. Вестник РАМН, 70(6): 710–717.

Zakirov R.Sh., Sorokina E.G., Karasova O.V., Semenova Zh.B., Petrichuk S.V., Roshal L.M., Pinelis V.G. 2015. Funktsional'noye sostoyaniye mitokhondriy limfotsitov perifericheskoy krovi pri cherepno-mozgovoy travme u detey [Functional state of mitochondria of peripheral blood lymphocytes in children with craniocerebral trauma]. Vestnik RAMN, 70(6): 710–717. (in Russian)

7. Ковалёва О.Н., Сытина И.В. 2013. Гипертрофия миокарда левого желудочка и показатели биоэнергетических процессов у пациентов с гипертонической болезнью, сочетанной с сахарным диабетом 2-го типа. Кровообіг та гемостаз, 3–4: 59–64.

Kovalova O.N., Sytina I.V. 2013. Gipertrofiya miokarda levogo zheludochka I pokazateli bioenergeticheskikh protsessov u patsiyentov s gipertonicheskoy bolezn'yu, sochetannoy s sakharnym diabetom 2-go tipa [Hypertrophy of left ventricular myocardium and indicators of bioenergetic processes in patients with essential hypertension combined with type 2 diabetes mellitus]. Krovoobig ta gemostaz, 3–4: 59–64. (in Russian)

8. Мазур Н.А. 2007. Терапия больных хронической ишемической болезнью сердца и реальное состояние проблемы в практическом здравоохранении. Клиническая медицина, 8: 19–25.

Mazur N.A. 2007. Terapiya bol'nykhk hronicheskoy ishemicheskoy bolezn'yu serdtsa I real'noye sostoyaniye problemy v prakticheskom zdravookhranenii [Therapy of patients with chronic ischemic heart disease and the actual state of the problem in practical public health]. Klinicheskaya meditsina, 8: 19–25. (in Russian)

9. Мешкова Н.П., Северин С.Е. 1979. Практикум по биохимии. Москва, издательство МГУ, 485 с.

Meshkova N.P., Severin S. E. 1979. Praktikum po biokhimmii [Practical work on biochemistry]. Moskva, izdatel'stvo MGU, 485 s. (in Russian)

10. Мкртчян В.Р. 2003. Клиническая фармакология средств, улучшающих энергетический метаболизм миокарда: (учеб. пособие). Москва, Grindex: 24 с.

Mkrtychyan V.R. 2003. Klinicheskaya farmakologiya sredstv, uluchshayushchikh energeticheskiiy metabolism miokarda: (ucheb. posobiye) [Clinical Pharmacology of Means Improving Myocardial Energy Metabolism: (manual)]. Moskva, Grindex: 24 s. (in Russian)

11. Молчанов С.Н., Люсов В.А., Говорин А.В., Неверов И.В. 2005. Сывороточные липиды при различных стадиях и морфофункциональных типах сердечной недостаточности у больных, перенесших инфаркт миокарда. Российский кардиологический журнал, 2: 18–25.

Molchanov S.N., Lyusov V.A., Govorin A.V., Neverov I.V. 2005. Syvorotochnyye lipidy pri razlichnykh stadiyakh I morfofunktsional'nykh tipakh serdechnoy nedostatochnosti u bol'nykh, perenesshikh infarkt miokarda [Serum lipids at different stages and morphofunctional types of heart failure in patients who underwent myocardial infarction]. Rossiyskiy kardiologicheskiiy zhurnal, 2: 18–25. (in Russian)

12. Мранова И.С. 1975. Определение 2,3ДФГ и АТФ в эритроцитах. Лабораторное дело, 7: 652–654.

Mranova I.S. 1975. Opredeleniye 2,3DFG i ATF v eritrotsitakh [Definition of 2,3 DPG and ATP in erythrocytes.]. Laboratomoyedelo, 7: 652–654. (in Russian)

13. Попков Д.А., Гребенюк Л.А., Кузнецова Л.С. 2004. Ультрасонографические и биохимические параллели в оценке состояния мышц удлиняемой голени. Гений ортопедии, 4: 5–8.

Popkov D.A., Grebenyuk L.A., Kuznetsova L.S. 2004. Ul'trasonograficheskiye I biokhimicheskiye paralleli v otsenke sostoyaniya myshts udlinyayemoy goleni [Ultrasonographic and biochemical parallels in the evaluation of the condition of the muscles of the elongated leg]. Geniyortopedii, 4: 5–8 (in Russian).

14. Прохорова М.И. 1982. Методы биохимических исследований. Ленинград, издательство Ленинградского университета: 270 с.



- Prokhorova M.I. 1982. *Metody biokhimicheskikh issledovaniy* [Methods of biochemical research]. Leningrad, izdatel'stvo Leningradskogo universiteta: 270 s. (in Russian)
15. Ратманова А. 2009. Сердечно-сосудистая заболеваемость и смертность – статистика по европейским странам (2008). *MedicineReview*, 1(6): 6–12.
- Ratmanova A. 2009. *Serdechno-sosudistaya zabolevayemost' ismertnost'* – statistika po yevropeyskim stranam (2008) [Cardiovascular morbidity and mortality - statistics on European countries (2008)]. *MedicineReview*, 1(6):6–12. (in Russian)
16. Рыболовлев Ю.Р., Рыболовлев Р.С. 1979. Дозирование веществ для млекопитающих по константам биологической активности. *Докл. АН СССР*, 6: 1513–1516.
- Rybolovlev Yu.R., Rybolovlev R.S. 1979. *Dozirovaniye veshchestv dlya mlekopitayushchikh po konstantam biologicheskoy aktivnosti* [Dosage of substances for mammals according to the constants of biological activity]. *Dokl. ANSSSR*, 6: 1513–1516. (in Russian)
17. Северин Е. С. 2003. Биохимия: учебник для вузов. Москва, ГЭОТАР-Медиа: 779 с.
- Severin Ye.S. 2003. *Biokhimiya: uchebnik dlya vuzov* [Biochemistry: a textbook for high schools]. Moskva, GEOTAR-Media: 779 s. (in Russian)
18. Стрюк Р.И., Длуская И.Г., Токмачев Ю.К., Ефремушкина О.Д. 1996. Функциональное состояние эритроцитов у больных гипертонической болезнью с различной степенью гипертрофии левого желудочка. *Кардиология*, 7: 42–45.
- Stryuk R.I., Dlusskaya I.G., Tokmachev YU.K., Yefremushkina O.D. 1996. *Funktsional'noye sostoyaniye eritrotsitov u bol'nykh gipertonicheskoy boleznyu s razlichnoy stepen'yu gipertrofii levogo zheludochka* [Functional state of erythrocytes in patients with hypertensive disease with varying degrees of left ventricular hypertrophy]. *Kardiologiya*, 7: 42–45. (in Russian)
19. Филёв А.П., Говорин А.В., Гончарова Е.В. 2005. Содержание адениловых нуклеотидов в эритроцитах крови больных гипертонической болезнью с диастолической сердечной недостаточностью. *Бюллетень восточно-сибирского научного центра сибирского отделения российской академии медицинских наук*, 1: 96–99.
- Filov A.P., Govorin A.V., Goncharova Ye.V. 2005. *Soderzhaniye adenilovykh nukleotidov v eritrotsitakh krovi bol'nykh gipertonicheskoy boleznyu s diastolicheskoy serdechnoy nedostatocnost'yu* [Content of adenyl nucleotides in blood erythrocytes of hypertensive patients with diastolic heart failure]. *Byulleten' vostochno-sibirskogo nauchnogo tsentra sibirskogo otdeleniya rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk*, 1: 96–99. (in Russian)
20. Харченко В.И., Какорина Е.П., Корякин М.В., Вирин М.М., Шарапова Г.А. 2006. Сверхсмертность населения Российской Федерации от болезней системы кровообращения по сравнению с развитыми странами. *Проблемы прогнозирования*, 5(12): 138–151.
- Kharchenko V.I., Kakorina Ye.P., Koryakin M.V., Virin M.M., Sharapova G.A. 2006. *Sverkhsmertnost' naseleniya Rossiyskoy Federatsii ot bolezney sistemy krovoobrashcheniya po sravneniyu s razvityimi stranami* [The supermortality of the population of the Russian Federation from diseases of the circulatory system in comparison with the developed countries]. *Problemy prognozirovaniya*, 5(12): 138–151. (in Russian)
21. Щербак Ю.А. 1994. Лечебный эффект внутривенного введения аденозинтрифосфорной кислоты, неотона, рибоксина на фоне чреспищеводной электростимуляции сердца: автореф. дис... канд. мед. Наук, Санкт-Петербург: 24 с.
- Shcherbak Yu.A. 1994. *Lechebnyy effect vnutrivennogo vvedeniya adenzotрифосфорной кислоты, неотона, рибоксина на фоне чреспищеводной электростимуляции сердца* [The therapeutic effect of intravenous adenosine triphosphoric acid, neoton, riboxin on the background of transesophageal electrostimulation of the heart]: avtoref. dis... kand. med. Nauk, Sankt-Peterburg: 24 s. (in Russian)
22. Boutilier R.G. 2001. Mechanisms of cell survival in hypoxia and hypothermia. *J. exper. biol.*, 204 (pt 18): 3171–3181.
23. Kantor P.F., Lucein A., Kozak R., Lopaschuk G.D. 2000. The antianginal drug trimetazidin shifts cardiac energy metabolism from fatty acid oxidation to glucose oxidation by inhibiting mitochondrial long-chain 3-ketoacyl coenzyme A thiolase. *Circ. Res.*, 86: 580–588.
24. Skarda I., Klicare D., Dzerve V. 2001. Modulation of myocardial energy metabolism with mildronate – an effective approach in the treatment of chronic heart failure. *Proceedings of the Latvian academy of sciences*, 55(2–3): 73–78.