

Влияние триметазида на энергетическую активность митохондрий

С.В. Елисеева, С.В. Грачев, Н.Д. Егорова, М.Г. Глезер, Е.И. Асташкин

Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова. Москва, Россия

Trimetazidine effects on mitochondria energetic activity

S.V. Eliseeva, S.V. Grachev, N.D. Egorova, M.G. Glezer, E.I. Astashkin

I.M. Sechenov Moscow Medical Academy. Moscow, Russia

Цель. Изучить каким образом триметазидин (TMZ) оказывает непосредственное влияние на окислительное фосфорилирование интактных митохондрий (МХ), изолированных из животных, не подвергавшихся процессу ишемии-реперфузии.

Материал и методы. Объектом исследования служили МХ печени крысы, выделяемые общепринятым методом. Окислительную и фосфорилирующую функции МХ изучали полярографически. TMZ использовали в концентрации 10^{-4} М и 10^{-5} М.

Результаты. Под влиянием TMZ в концентрации 10^{-4} М и 10^{-5} М снизилось время фосфорилирования добавленного аденозиндифосфата (АДФ), уменьшилось количество кислорода (O_2), для его фосфорилирования, в результате чего увеличился коэффициент АДФ/ O_2 . Такие изменения свидетельствуют о том, что увеличилась скорость процесса фосфорилирования и его эффективность, т. е. расходование O_2 стало более экономным, а образование аденозинтрифосфата возросло. При воздействии TMZ увеличился дыхательный контроль, что также свидетельствует о повышении сопряженности процессов окисления и фосфорилирования. Показано, что сам по себе TMZ не вызывает разобщения этих процессов.

Заключение. Улучшение энергетических функций МХ является одним из ключевых факторов в цитопротекторном действии TMZ.

Ключевые слова: триметазидин, изолированные митохондрии, окисление и фосфорилирование.

Aim. To investigate how trimetazidine (TMZ) directly affects oxidative phosphorylation in intact mitochondria (MCH), isolated from the animals not undergoing ischemia-reperfusion process.

Material and methods. Rat liver MCH were isolated by standard methods. Oxidative and phosphorylating MCH functions were studied by polarigraphic methods. TMZ was used in the concentrations of 10^{-4} M and 10^{-5} M.

Results. TMZ in concentrations of 10^{-4} M and 10^{-5} M decreased the time of added adenosine diphosphate (ADPH) phosphorylation, reduced the amount of oxygen (O_2) necessary for this phosphorylation, and increased ADPH/ O_2 coefficient. Therefore, phosphorylation velocity and effectiveness increased, i.e. O_2 use became more economical, and ATPH synthesis increased. TMZ also increased breath control, which pointed to oxidation and phosphorylation association. TMZ per se did not separate these two processes.

Conclusion. MCH energetic function improvement is one of the key factors in TMZ cytoprotective effects.

Key words: Trimetazidine, isolated mitochondria, oxidation and phosphorylation.

Митохондрии (МХ) играют решающую роль в патогенезе нарушений, вызванных ишемией-реперфузией. В многочисленных работах был установлен сложный характер действия триметазида (TMZ) на клетки и МХ. На лабораторных моделях и в клинических исследованиях показано, что TMZ, который является действующим веществом лекарственного препарата Предуктал® МВ (Лаборатории Сервье, Франция) – клеточный антиишемический агент [1]. На модели изолированного перфузируемого сердца крысы и культивируемых кардиомио-

цитов (КМЦ) TMZ останавливал падение уровня аденозинтрифосфата (АТФ), вызываемого ишемией, уменьшал накопление ионов Na^+ и Ca^{2+} в цитоплазме, снижал концентрацию H^+ и подавлял закисление цитоплазмы [2]. Миоциты, изолированные из желудочков сердца крыс, под влиянием TMZ в условиях аноксии становились более устойчивыми к воздействию высоких концентраций Ca^{2+} . В этих клетках уменьшалась утечка K^+ , содержание АТФ не снижалось, и было почти на уровне контроля [3]. TMZ предотвращал повреждение печени крыс,

вызванное ишемией-реперфузией и, в частности, ограничивал степень снижения концентрации АТФ [4]. TMZ улучшал функции МХ, изолированных из гипертрофированных перфузированных сердец крыс. Под его влиянием снижалась генерация МХ супероксидного анион-радикала и уменьшалось содержание малонового диальдегида (МДА) в сердцах. Снижение образования МДА проявлялось более выражено при больших дозах TMZ (10 мкМ). В то же время показано, что преинкубация МХ из сердец крыс с 0,1–10 мкМ TMZ не влияла на восстановленный никотинадениндинуклеотид (НАДН)-оксидазную, НАДН-дегидрогеназную, НАДН-цитохром С редуктазную, сукцинат оксидазную и цитохром С оксидазную активности [5]. У крыс, получавших TMZ внутримышечно в дозе 5, 10, 20 мг/кг ежедневно в течение 7 дней перед 120 мин. ишемией и последующей реперфузией печени, были менее выраженные изменения в гепатоцитах и МХ, изолированных из печени. Ишемия-реперфузия вызывала уменьшение содержания АТФ в гепатоцитах, значительный выход в кровь аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ), приводила к снижению синтеза АТФ, уровня восстановленного никотинадениндинуклеотидфосфата (НАД(Ф)Н), митохондриального мембранного потенциала и к генерации мегапоры, вызывающей набухание МХ. Введение крысам TMZ предотвращало эти повреждающие эффекты ишемии-реперфузии в МХ и нарушение функций гепатоцитов. TMZ оказывал максимальный защитный эффект в дозе 10 мг/кг. Он снижал увеличенный ишемией-реперфузией (по сравнению с контролем) уровень АЛТ и АСТ в плазме крови, увеличивал сниженное содержание АТФ в гепатоцитах. Под его влиянием увеличились почти до нормы сниженные величины дыхательного контроля и коэффициента АДФ/О в МХ. TMZ препятствовал снижению митохондриального мембранного потенциала $\Delta\psi$, уровня НАД(Ф)Н и предотвращал набухание МХ [6]. TMZ также ингибировал набухание МХ, вызванное Ca^{2+}

плюс t-бутилгидропероксидом, в отличие от циклоспорина А, который оказывал временный эффект (первоначальное ингибирование набухания сменялось его усилением). TMZ действовал подобно трифторперазину (ТФП), ингибитору фосфолипазы A_2 . Оба вещества защищали МХ от набухания на ранней и поздней фазах, особенно на поздней, когда оно усиливалось в присутствии циклоспорина А (ЦА). ТФП и другие ингибиторы фосфолипазы A_2 были способны замещать TMZ из участков его связывания с МХ. Было высказано предположение, что TMZ, подобно ТФП, ингибирует циклоспорин-нечувствительный механизм, вовлекаемый в процесс набухания и ответственный за его усиление в присутствии ЦА, когда набухание вызывалось Ca^{2+} и t-бутилгидропероксидом [7]. Установлено, что иммунодепрессант ЦА вызывал в МХ печени крыс, помещенных в среду с Ca^{2+} , аккумуляцию последнего и снижение окислительного фосфорилирования. TMZ обращал оба этих эффекта в зависимости от дозы. Добавление ЦА и Ca^{2+} значительно увеличивало расход кислорода (O_2) на образование АТФ. При воздействии TMZ в низких концентрациях потребление O_2 нормализовалось [8,9]. Получены доказательства существования в МХ двух специфических мест связывания TMZ, локализованных на внешней и внутренней мембранах. Установлена высокая корреляция между величиной ингибирования набухания и количеством участков связывания на внутренней мембране МХ. Предполагают, что данные участки могут быть вовлечены в ингибирование мегапоры [10]. На взаимодействие TMZ с МХ могут влиять рН, моно- и двухвалентные ионы, различные фармакологические агенты. Полагают, что участки связывания TMZ могут иметь физиологическую значимость [11].

Во всех упомянутых работах окислительное фосфорилирование изучалось на МХ, выделенных из разных органов, после воздействия TMZ на целостный организм или отдельные изолированные органы перед ишемией-реперфузией. В неко-

Таблица 1

Изменение различных показателей дыхания МХ при воздействии TMZ в концентрации 10^{-4} М

Показатели дыхания	Условия опыта	Число измерений	Средние арифметические	Р (при сопоставлении с пробой без TMZ)	Критерий
$\Delta\text{O}_{\text{фос}}$ (мкАО)	Без TMZ	9	71,2	0,05	Критерий знаков
	TMZ		66,3	0,01	Критерий Т
АДФ/О	Без TMZ	9	2,9	0,05	Критерий знаков
	TMZ		3,1	0,05	Критерий Т
$t_{\text{фос}}$ (сек)	Без TMZ	9	39,8	0,01	Критерий знаков
	TMZ		34,6	0,01	Критерий Т
$V_{\text{фос}}$	Без TMZ	9	5,28	0,01	Критерий знаков
	TMZ		5,9	0,01	Критерий Т
СД	Без TMZ	9	2,3	> 0,05	Критерий знаков
	TMZ		2,4	> 0,05	Критерий Т
ДК	Без TMZ	9	1,95	0,05	Критерий знаков
	TMZ		2,1	0,05	Критерий Т

Таблица 2

Изменение различных показателей дыхания МХ при воздействии TMZ в концентрации 10^{-5} М

Показатели дыха- ния	Условия опыта	Число измерений	Средние арифмети- ческие	Р (при сопоставлении с проба- ми без TMZ)	Критерий
$\Delta O_{\text{фос}}$ (мкАО)	Без TMZ	8	86,4	0,05	Критерий знаков
	TMZ		76,7	0,05	Критерий Т
АДФ/О	Без TMZ	8	2,5	0,05	Критерий знаков
	TMZ		2,8	0,01	Критерий Т
$t_{\text{фос}}$ (сек)	Без TMZ	8	41,7	$> 0,05$	Критерий знаков
	TMZ		33,0	0,05	Критерий Т
$V_{\text{фос}}$	Без TMZ	8	5,2	$> 0,05$	Критерий знаков
	TMZ		6,2	0,05	Критерий Т
СД	Без TMZ	8	2,4	$> 0,05$	Критерий знаков
	TMZ		2,5	$> 0,05$	Критерий Т
ДК	Без TMZ	8	2,0	$> 0,05$	Критерий знаков
	TMZ		2,1	$> 0,05$	Критерий Т

торых исследованиях действие TMZ на энергетические процессы в МХ изучалось на фоне ЦА и/или избытка Ca^{2+} . В таких экспериментах влияние TMZ на МХ могло быть опосредованным. Была поставлена задача — изучить, каким образом TMZ оказывает непосредственное влияние на окислительное фосфорилирование МХ, изолированных из печени intactных животных.

Материал и методы

Для исследования окисления и фосфорилирования МХ выделяли из печени крыс по методу [12] с модификациями, создающими более мягкие условия выделения. Процедура выделения МХ состояла в следующем: крысу декапегировали, извлекали печень и помещали ее в ледяной 0,9 % раствор KCL. 10 г измельченной печени гомогенизировали тefлоновым пестиком в 60 мл среды выделения (СВ) 2 раза по 30 с. СВ содержала 0,32 М сахарозу, 0,001 М этилендиаминотетраацетат (ЭДТА) и 0,02 М трис-буфер. Ядра и обломки клеток осаждали центрифугированием в течение 10 мин при 640 g и температуре -2°C . Из полученного супернатанта осаждали МХ в течение 10 мин при 12 000xg. Осадок МХ суспендировали тefлоновым пестиком в 1 мл СВ. Суспензию МХ сохраняли в течение опыта на льду. Инкубационная среда содержала 0,17 М сахарозу; 0,04 М KCL; 0,01 М KH_2PO_4 и 0,01 М трис-буфер.

Дыхание и фосфорилирование МХ изучали на полярографе LP7e (ЧССР). Скорость дыхания V в нанограммах кислорода в 1 мин (нАО/мин) регистрировали в различных метаболических состояниях МХ: V_2 — в присутствии только одного субстрата окисления — 5 мМ сукцината (состояние 2 — покоя); V_3 — после добавления 200 мкМ АДФ (состояние 3 — активности); V_4 — после фосфорилирования добавленного АДФ (состояние 4 — отдыха). Рассчитывали величины следующих показателей:

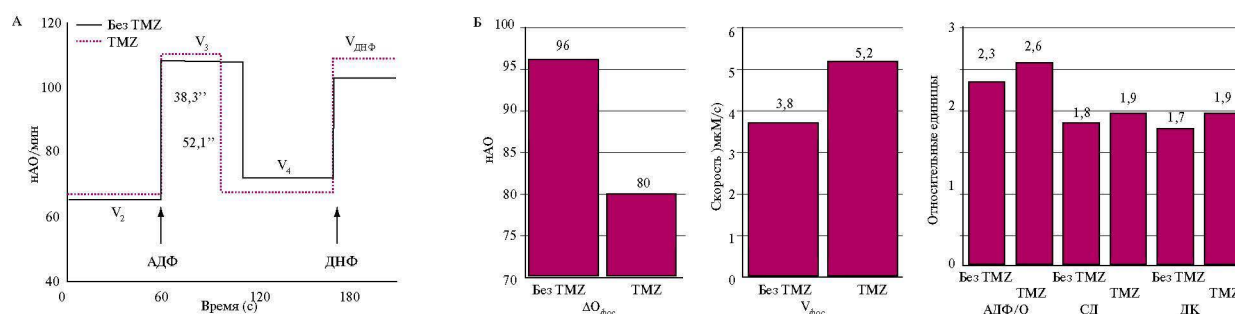
$\text{СД} = (V_3/V_2)$, где СД — стимуляция дыхания; $\text{ДК} = (V_3/V_4)$, где ДК — дыхательный контроль; $\Delta O_{\text{фос}}$ — количество O_2 , которое расходуется на фосфорилирование добавленного АДФ в нАО/мин; Δt — время фосфорилирования АДФ (с); АДФ/О — эффективность фосфорилирования; $V_{\text{фос}}$ — скорость фосфорилирования ($\text{АДФ}/\Delta t$).

Результаты опытов по влиянию TMZ на МХ печени крыс обрабатывали с помощью непараметрических мето-

дов оценки двух связанных (парных) групп наблюдений [13]. Для оценки различий двух групп наблюдений были использованы критерий знаков и критерий Т (парный критерий Вилкоксона). Критерий знаков давал возможность учитывать направленность (знак) различий, а оценка степени различий в парных сравнениях обеспечивалась критерием Т.

Результаты

Влияние TMZ на окислительную и фосфорилирующую функции МХ исследовали в концентрации 10^{-4} М и 10^{-5} М. TMZ добавляли в среду инкубации до МХ. Типичный пример действия TMZ в концентрации 10^{-4} М приведен на рисунке 1. TMZ практически не влияет на скорость дыхания в состоянии покоя, активности, отдыха и при добавлении динитрофенола (ДНФ) — V_2 , V_3 , V_4 , $V_{\text{ДНФ}}$ существенно не изменяет стимуляцию дыхания и дыхательный контроль (СД и ДК). В то же время под влиянием TMZ снижается время фосфорилирования 200 мкМ АДФ (на 26,5 %), уменьшается количество O_2 , расходуемое на фосфорилирование добавленного АДФ (на 16,7 %), в результате чего увеличивается коэффициент АДФ/О (на 13 %). Такие изменения свидетельствуют о том, что возрастают скорость фосфорилирования и его эффективность, т. е. расходование O_2 становится более экономным, а выработка АТФ увеличивается. TMZ в концентрации 10^{-5} М вызывал аналогичные изменения (рисунок 2). Под влиянием TMZ (10^{-5} М) также уменьшается время фосфорилирования АДФ на 19,5 %, снижается $\Delta O_{\text{фос}}$ на 11,2 %, а коэффициент АДФ/О увеличивается на 14 %. При воздействии указанных концентраций TMZ несколько снижается скорость дыхания в состоянии покоя на 5,6 % и 8,8 % соответственно, и в результате увеличивается дыхательный контроль на 11,8 и 10 % соответственно, что в совокупности с перечисленными выше эффектами действия TMZ указывает на повышение сопряженности процессов окисления и фосфорилирования. Суммарные результаты действия TMZ (10^{-4} М и 10^{-5} М) представлены в таблицах 1 и 2.



Примечание: А. По оси абсцисс — время пребывания МХ в полярографической ячейке в сек, по оси ординат — скорость потребления O_2 в состояниях покоя, активности, отдыха и при добавлении ДНФ (V_2 , V_3 , V_4 , $V_{ДНФ}$) в нАО/мин.

Б. Приведены характеристики дыхания МХ: $\Delta O_{фос}$ в нАО; $V_{фос}$ — $АДФ/\Delta t$ (мкМ/сек); СД; ДК и АДФ/О в относительных единицах.

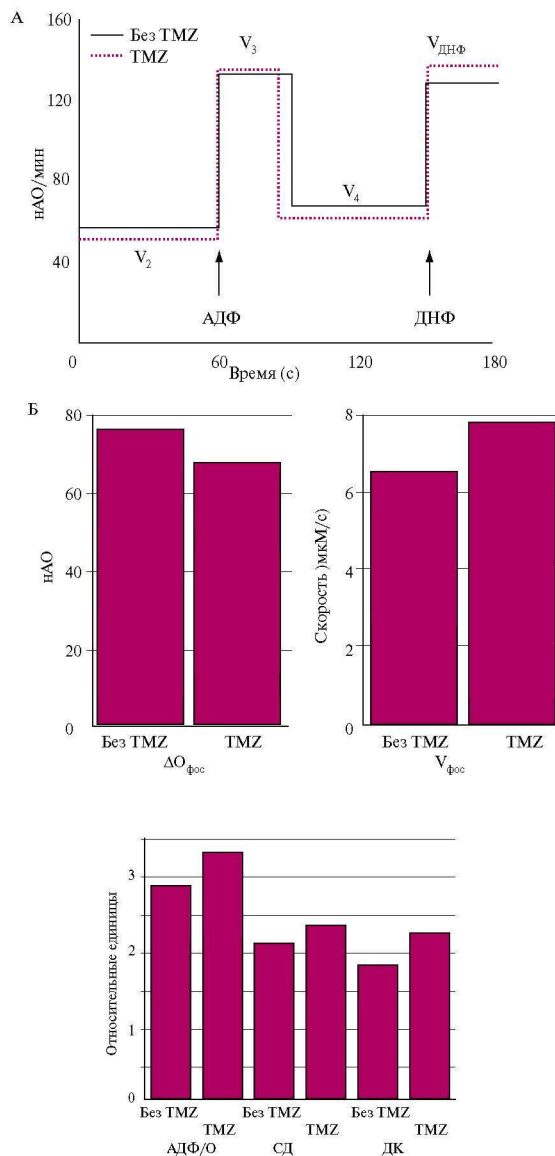
Рис. 1 А,Б Влияние TMZ (10^{-4} М) на различные параметры дыхания МХ.

Чтобы ответить на вопрос — оказывает ли TMZ сам по себе эффект разобщения, его вводили в концентрации 10^{-4} М и 10^{-5} М в состоянии отдыха. Оказалось, что TMZ не влиял на скорость дыхания, а последующее введение классического разобщителя — ДНФ (40 мкМ), увеличивало ее в 2,94 раза (рисунок 3).

Обсуждение

Полученные в работе результаты свидетельствуют о том, что TMZ (10^{-5} и 10^{-4} М) не вызывал разобщения окисления и фосфорилирования, а напротив повышал степень сопряженности этих процессов. Под влиянием этого агента возрастали скорость фосфорилирования и эффективность синтеза АТФ. На основании этого можно заключить, что расход O_2 становится более экономным, о чем свидетельствует увеличение коэффициента эффективности фосфорилирования (АДФ/О), а образование АТФ возрастает.

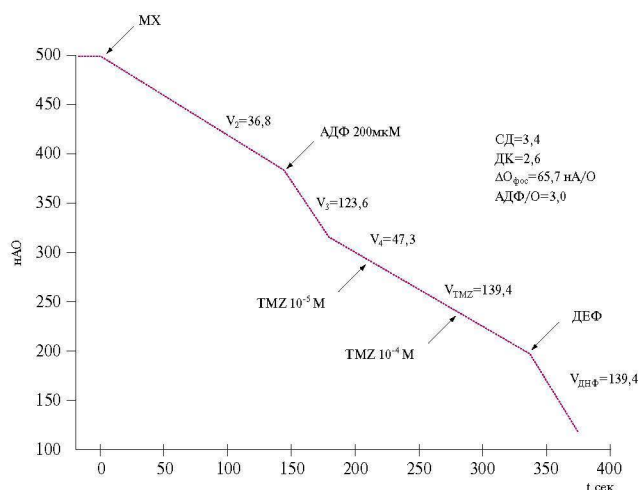
В многочисленных работах было показано, что действие TMZ носит сложный характер, и он оказывает влияние на разнообразные мишени [14–19]. Антиишемическая активность TMZ проявляется в том, что он селективно ингибирует последний фермент цикла β -окисления длинноцепочечных жирных кислот (ДЦ-ЖК) — 3-кетоацил коэнзим А тиолазу [18]. В результате уменьшается скорость β -окисления ДЦ-ЖК и опосредованно возрастает окисление глюкозы, что является следствием увеличения активности пируватдегидрогеназы. На синтез АТФ при окислении глюкозы расходуется меньше O_2 по сравнению с окислением ЖК, что имеет важное значение в условиях ишемии. Такое частичное перекрытие с окисления ЖК на окисление глюкозы приводит к нейтрализации неблагоприятных последствий ишемии (анаэробного гликолиза, накопления лактата, клеточного ацидоза, нарушения ионного гомеостаза) и лежит в основе цитопротекторного действия TMZ. Однако это переключение может вызвать нежелательное увеличение внутриклеточной концентрации активированных ЖК (ацил-КоА), усиление синтеза триглицеридов, нарушение включения ЖК в фосфолипиды (ФЛ) мембран, что приводит к снижению их барьерных свойств. Накопление липидов лежит



Примечание: А. По оси абсцисс — время пребывания МХ в полярографической ячейке в сек, по оси ординат — скорость потребления O_2 в состояниях покоя, активности, отдыха и при добавлении ДНФ (V_2 , V_3 , V_4 , $V_{ДНФ}$) в нАО/мин.

Б. Приведены характеристики дыхания МХ: $\Delta O_{фос}$ в нАО; $V_{фос}$ — $АДФ/\Delta t$ (мкМ/сек); СД; ДК и АДФ/О в относительных единицах.

Рис. 2 А,Б Влияние TMZ ($1 \cdot 10^{-5}$ М) на различные параметры дыхания МХ.



Примечание: Субстрат окисления 5 мМ сукцинат (опыт 6/III-2007).

Рис. 3 Полярографическая регистрация потребления O_2 MX в метаболических состояниях покоя, активности отдыха (V_2 , V_3 , V_4), при введении TMZ и ДНФ (ВДНФ) в нАО/мин.

в основе липотоксичности. Установлено, что TMZ предотвращает накопление ЖК в цитоплазме в результате увеличения их включения в мембранные ФЛ [20]. Наблюдаемое увеличение скорости и эффективности фосфорилирования под влиянием TMZ на изолированных MX, вероятно, связано с улучшением их структуры. На это указывают данные, приведенные в работе [14], в которой показано, что вызванное Ca^{2+} снижение АДФ/О в MX, восстанавливалось при увеличении содержания ω -3 ненасыщенных ЖК в мембранных ФЛ MX. На основании этих результатов предположили, что ЖК могут участвовать в регуляции энергетики сердца, влияя на структуру мембраны.

TMZ ингибирует переход мега-поры в открытое состояние [21], что предотвращает набухание MX [6,7,10] и, тем самым нормализует их структуру. Следует отметить, что изменение структуры MX в миокарде под влиянием TMZ было описано [22]. В этом исследовании собаки получали TMZ

в течение 7 дней, затем сердца этих собак подвергали краткосрочной ишемии путем полной окклюзии левого притока нисходящей коронарной артерии. Морфологическое исследование выявило, что MX миокарда собак, получавших TMZ, имели “палочковидную” удлиненную форму. При таких изменениях происходит увеличение площади поверхности мембран. Процесс сопровождался увеличением синтеза АТФ. Эти данные хорошо согласуются с результатами настоящей работы.

Ранее было установлено, что TMZ защищает различные мембраны, в т.ч. мембраны MX, от разрушающего воздействия радикалов O_2 [5]. Кроме того, TMZ подавляет образование МДА, что показывает уменьшение образования гидроперекисей мембранных липидов. Интересно отметить, что эритроциты добровольцев, которые принимали TMZ в течение 7 дней, были устойчивы к повреждающему действию радикалов O_2 , а в мембранах этих клеток не удавалось выявить значимых уровней гидроперекисей липидов. Такие клетки значительно медленнее теряли внутриклеточный калий [23]. Все эти примеры подтверждают способность TMZ восстанавливать структуру различных биомембран, и тем самым защищать клетки и MX от повреждающих факторов. Таким образом, TMZ оказывает разнообразное воздействие на MX: подавляет переход мега-поры в открытое состояние, тем самым препятствуя их набуханию; увеличивает включение активированных ЖК в ФЛ мембран MX, что приводит к их стабилизации; защищает MX от воздействия активных форм O_2 и уменьшает их окислительное повреждение. Все это приводит к улучшению структуры мембран и способствует нормализации функциональной активности MX. Улучшение энергетической функции MX является одним из ключевых факторов в цитопротекторном действии TMZ (действующего вещества лекарственного препарата Предуктал® MB).

Литература

- Harpey C, Clauser P, Labrid C, et al. Trimetazidine, a cellular anti-ischemic agent. *Cardiovasc Drug Rev* 1989; 6: 292–312.
- Renaud JF. Internal pH, Na^+ and Ca^{2+} regulation by trimetazidine during cardiac cell acidosis. *Cardiovasc drugs Ther* 1988; 1(6): 677–86.
- Cruz C, Zaoui A, Ayoub S, et al. Alterations des myocytes isolés des ventricules de coeur de rat adulte: Protection par la trimetazidine. *Concours Med* 1987; 36(Suppl): 3470–5.
- Tsimoyiannis EC, Moutsidou KJ, Moschos CM, et al. Trimetazidine for prevention of hepatic injury induced by ischemia and reperfusion in rats. *Eur J Surg* 1993; 159: 89–93.
- Guarnieri C, Muscarel C. Effect of trimetazidine on mitochondrial function and oxidative damage during reperfusion of ischemic hypertrophied rat myocardium. *Pharmacology* 1993; 46: 324–31.
- Elimadi A, Settaf A, Morin D, et al. Trimetazidine counteracts the hepatic injury associated with ischemia-reperfusion by preserving mitochondrial function. *J Pharmacol Exp Ther* 1998; 286: 23–8.
- Elimadi A, Morin D, Sapena R, et al. Comparison of the effects of cyclosporine A and trimetazidine on Ca^{2+} -dependent mitochondrial swelling. *Fundam Clin Pharmacol* 1997; 11: 440–7.
- Salducci MD, Chauvet-Monges AM, Tillement JP, et al. Trimetazidine reverses calcium accumulation and impairment of phosphorylation induced by cyclosporine A in isolated rat liver mitochondria. *J Pharmacol Exp Ther* 1996; 277: 417–22.
- Tillement JP, Crevat A, Testa B, Le Ridant A. Pharmacological modulation of mitochondrial oxidative phosphorylation: inhibition by cyclosporine A, restoration by trimetazidine. *Ann Pharm Fr* 1996; 54(6): 268–71.
- Morin D, Elimadi A, Sapena R, et al. Evidence for the existence of [3H]-trimetazidine binding sites involved in the regulation of the mitochondrial permeability transition pore. *Brit J Pharmacol* 1998; 123: 1385–94.
- Morin D, Sapena R, Elimadi A, et al. [3H]-trimetazidine mitochondrial binding sites: regulation by cations, effect of trimetazidine derivatives and other agents and interaction with an endogenous substance. *Brit J Pharmacol* 2000; 130: 655–63.

12. Schneider WC, Hogeboom GH. Intracellular distribution of enzymes. *J Biol Chem* 1950; 183: 123-11.
13. Гублер Е.В., Генкин А.А. Применение непараметрических критериев статистики в медико-биологических исследованиях. Ленинград "Медицина" 1973; 141 с: 12.
14. Grynberg A, Demaison L. Fatty acid oxidation in the heart. *J Cardiovasc Pharmacol* 1996; 28(Suppl 1): S1 1-7.
15. Grynberg A. Effectors of fatty acid oxidation reduction: promising new anti-ischaemic agents. *Curr Pharmaceutical Design* 2005; 11(4): 489-509.
16. Essop MF, Opie LH. Metabolic therapy for heart failure. *Eur Heart J* 2004; 25: 1765-8.
17. Stanley WC, Marzilli M. Metabolic therapy in the treatment of ischaemic heart disease: the pharmacology of trimetazidine. *Fundam Clin Pharmacol* 2003; 17(2): 133-45.
18. Kantor PF, Lucien A, Kozak R, Lopaschuk GD. The antianginal drug trimetazidine shifts cardiac energy metabolism from fatty acid oxidation to glucose oxidation by inhibiting mitochondrial long-chain 3-ketoacyl coenzyme A thiolase. *Circ Res* 2000; 86: 580-8.
19. Асташкин Е.И., Глезер М.Г. Фармакологическая регуляция обмена энергетических субстратов в кардиомиоцитах при патологических состояниях, связанных с ишемией. *Кардиоваск тер профил* 2006; 5(7): 112-23.
20. Tabbi-Anneni I, Lucien A, Grynberg A. Trimetazidine effect on phospholipid synthesis in ventricular myocytes: consequence in β -adrenergic signaling. *Fundam Clin Pharmacol* 2003; 17: 51-9.
21. Argaud L, Gomez L, Gateau-Roesch O, et al. Trimetazidine inhibits mitochondrial permeability transition pore opening and prevents lethal ischemia-reperfusion injury. *J Mol Cell Cardiol* 2005; 39(6): 893-9.
22. Morillas Blasco PJ, Hernandez Martinez A, Azorin Villena I, et al. Mitochondrial changes induced by trimetazidine in the myocardium. *Med Sci Monit* 2005; 11(6): BR 162-7.
23. Maridonneau-Parini I, Harpey C. Trimetazidine protects the human red blood cell against oxygen free radical damage. *Cardiovasc Drugs Ther* 1990; 4: 818-9.

Поступила 06/10-2008

Данная работа была поддержана Российским фондом фундаментальных исследований по гранту № 07-04-01452.