

©Коллектив авторов

ЗАЩИТНОЕ ДЕЙСТВИЕ УРИДИНА НА МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ В МИОКАРДЕ КРЫС ПРИ ЕГО РЕПЕРфуЗИОННОМ ПОВРЕЖДЕНИИ

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

Институт экспериментальной медицины,
197376, Санкт-Петербург, ул. Акад. Павлова, 12; *эл. почта: irinakrylova@mail.ru

Проведено экспериментальное изучение кардиопротекторного действия уридина – метаболического предшественника эндогенного активатора митохондриальных АТР-зависимых K^+ -каналов (миток_{АТР}-каналов) уридиндифосфата (UDP) на модели ишемии/реперфузии (И/РП) миокарда у крыс. Ишемия длительностью 30 мин с последующей реперфузией в течение 120 мин приводила к значительному уменьшению содержания макроэргических соединений, интенсификации процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и угнетению антиоксидантной системы (АОС) в кардиомиоцитах. Уридин в дозе 30 мг/кг, введенный животным внутривенно за 5 мин до реперфузии, оказывал защитное действие на метаболизм миокарда в зоне И/РП. Он предотвращал падение уровня АТР и креатинфосфата, ограничивал процессы липопероксидации, снижая содержание гидроперекисей липидов и диеновых конъюгатов, и улучшал состояние АОС, препятствуя падению активности супероксиддисмутазы и повышая содержание восстановленного глутатиона. Блокатор миток_{АТР}-каналов 5-гидроксидеканоат (5-ГД, 5 мг/кг), введенный внутривенно за 5 мин до инъекции уридина, устранял способность препарата сохранять запасы АТР и блокировал его положительный эффект в отношении ограничения интенсивности ПОЛ и активации АОС. Полученные данные позволяют заключить, что в механизмах кардиопротекторного эффекта уридина при реперфузионном повреждении миокарда ведущая роль принадлежит миток_{АТР}-каналам.

Ключевые слова: уридин; ишемия/реперфузия; миокард; митохондриальные АТР-зависимые K^+ -каналы

DOI: 10.18097/PBMC20196505398

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на определённые успехи в профилактике и лечении ишемической болезни сердца, это заболевание по-прежнему остается одной из основных причин утраты трудоспособности и смертности населения [1]. Тромболитическая терапия, коронарная ангиопластика, аортальное шунтирование позволили существенно уменьшить риск развития острых ишемических нарушений в миокарде и значительно снизить их влияние на летальный исход. Однако возобновление коронарного кровотока провоцирует развитие патологических процессов, объединяемых понятием “реперфузионное” повреждение, которые негативно влияют на восстановление структуры и функции миокарда.

Характерными признаками реперфузионного повреждения миокарда являются выраженный окислительный стресс и перегрузка кардиомиоцитов ионами кальция [2]. Последствиями метаболических изменений, возникающих в результате реперфузии, могут быть нарушение сократительной функции миокарда, развитие аритмий и гибель кардиомиоцитов [3-5]. В связи с этим поиск лекарственных препаратов, проявляющих защитное действие на сердце в условиях постишемической реперфузии, является актуальным. Перспективными кардиопротекторами могут быть вещества,

оказывающие влияние на эндогенные механизмы защиты миокарда от гипоксии. К таким механизмам относятся миток_{АТР}-каналы, активация которых играет ключевую роль в реализации защитного действия ишемического preconditionирования при И/РП [6]. Активация каналов приводит к сохранению структурной и функциональной целостности митохондрий, поддержанию синтеза АТР и, соответственно, увеличению резистентности миокарда в условиях ишемии и реперфузии.

Известно, что прямая активация работы миток_{АТР}-каналов может осуществляться дифосфонуклеотидами, наиболее эффективным среди которых является UDP [7, 8]. Однако использование UDP в целях уменьшения ишемического и реперфузионного повреждения миокарда имеет ряд ограничений. Он не проникает через клеточную мембрану и является химически нестабильным соединением, что может затруднить его использование в терапевтических целях. В то же время, метаболический предшественник UDP уридин может проникать в клетку, где на его основе синтезируется UDP [9]. Ранее нами было показано, что добавление в перфузируемый раствор уридина препятствует депрессии сократительной функции ишемизированного миокарда изолированных сердец [10], предупреждает развитие миокардиального станинга (постишемической потери сократительной

Принятые сокращения: АОС – антиоксидантная система; АДср – среднее артериальное давление; АФК – активные формы кислорода; ВГ – восстановленный глутатион; ВЖХ – высокоэффективная жидкостная хроматография; ГПЛ – гидроперекиси липидов; 5-ГД – 5-гидроксидеканоат; ДК – диеновые конъюгаты; И/РП – ишемия/реперфузия; КФ – креатинфосфат; ЛКА – левая коронарная артерия; миток_{АТР}-каналы – митохондриальные АТР-зависимые K^+ -каналы; ПОЛ – перекисное окисление липидов; СОД – супероксиддисмутаза; UDP – уридиндифосфат; ЧСС – частота сердечных сокращений.

способности), возникающего при восстановлении коронарного кровотока [11]. На модели острой ишемии миокарда у крыс мы установили, что введение уридина за 5 мин до окклюзии ЛКА сопровождается ограничением зоны ишемического повреждения кардиомиоцитов, стабилизацией энергетического обмена, нормализацией баланса между интенсивностью свободнорадикального окисления и антиоксидантной защиты, сокращением количества и длительности периодов нарушения сердечного ритма [12]. В реализации этих эффектов митоK_{АТР}-каналам принадлежит ведущая роль [12].

Целью данной работы было изучение защитного действия уридина на метаболические изменения в миокарде крыс, возникающие при постокклюзионном восстановлении коронарного кровотока, а также установление связи протективного эффекта уридина с активацией митоK_{АТР}-каналов.

МЕТОДИКА

Опыты выполнены на 48 крысах-самцах линии Вистар массой 300-350 г, полученных из питомника "Рапполово", которых содержали в стандартных условиях вивария при естественном освещении, со свободным доступом к воде и корму. Постишемическую реперфузию моделировали при искусственной вентиляции лёгких наложением временной лигатуры на нисходящую ветвь ЛКА на уровне нижнего края ушка левого предсердия на 30 мин, после чего лигатуру снимали. Период реперфузии длился 120 мин. Животных наркотизировали этаминалом натрия (50 мг/кг). Контрольные крысы с И/РП без медикаментозной коррекции и ложнооперированные животные получали физиологический раствор. Блокатор митоK_{АТР}-каналов 5-ГД в дозе 5 мг/кг вводили

за 5 мин до инъекции уридина. Доза 5-ГД была выбрана на основе данных литературы и является оптимальной для ингибирования канала [13]. Известно, что сам 5-ГД в дозах 5 мг/кг и 10 мг/кг не влияет на энергетический обмен и размер зоны некроза миокарда при И/РП сердца [14, 15].

После окончания реперфузии из сердца вырезали переднюю стенку левого желудочка, замораживали в жидком азоте и хранили при -70°C. Ткань растирали в жидком азоте и готовили гомогенат, в котором определяли содержание АТР и КФ методом ВЖХ [16], оценивали интенсивность ПОЛ по содержанию ДК и ГПЛ, а состояние АОС – по активности СОД и уровню ВГ [17].

Статистическую обработку данных проводили стандартными методами с использованием t-критерия Стьюдента и дисперсионного анализа ANOVA. Использовали пакет статистических программ Statistica 6, GraphPad Prism 6. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты проведённого исследования (рисунок) показали, что восстановление кровотока в ишемизированной зоне миокарда не устраняло в ней дефицит макроэргических соединений, ранее наблюдаемый нами при 30-минутной ишемии [18]. Содержание АТР и КФ после реперфузии снижалось на 58,5% и 67% соответственно по сравнению с этими показателями у ложнооперированных крыс. Значительно возрастала интенсивность процессов ПОЛ, которая сочеталась с недостаточностью АОС. Отмечалось увеличение продукции ДК на 62% и ГПЛ на 60% (таблица). Одновременно снижалась активность СОД и содержание ВГ на 13% и 24% соответственно.

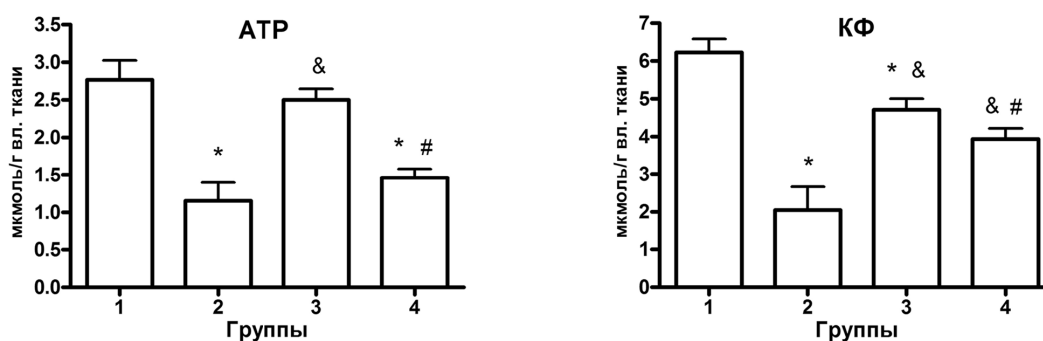


Рисунок. Влияние уридина на содержание АТР и КФ в миокарде при его реперфузионном повреждении. Группы животных: 1 – ложнооперированные; 2 – ишемия/реперфузия (контроль); 3 – уридин + ишемия/реперфузия; 4 – 5-ГД + уридин + ишемия/реперфузия. Достоверность отличий: * – по сравнению с группой 1; & – по сравнению с группой 2; # – по сравнению с группой 3 ($p < 0,05$).

Таблица. Влияние уридина на процессы перекисного окисления липидов и антиоксидантную систему в миокарде крыс при его реперфузионном повреждении ($M \pm m$)

Группы	ДК, усл. ед.	ГПЛ, ОД ₄₈₀	СОД, усл. ед./мг белка	ВГ, мкмоль/г
Ложнооперированные	6,50±0,41	0,072±0,003	4,72±0,11	34,00±0,86
И/РП (Контроль)	10,55±0,61*	0,115±0,007*	4,13±0,14*	26,03±0,81*
И/РП + Уридин	7,69±0,52&	0,087±0,009&	4,61±0,09&	31,85±0,44&
И/РП + 5-ГД + Уридин	11,08±0,71*#	0,123±0,010*#	4,23±0,21*#	28,33±1,18*#

Примечание: * – различия достоверны по сравнению с ложнооперированными крысами; & – по сравнению с контролем; # – по сравнению с группой "Уридин+И/РП" ($p < 0,05$).

В настоящей работе кардиопротекторный эффект уридина изучали в дозе 30 мг/кг при его введении за 5 мин до реперфузии. Выбор данной дозы обусловлен результатами ранее проведенного тестирования влияния различных доз препарата на такие функциональные показатели сердечно-сосудистой системы как частоту сердечных сокращений (ЧСС) и артериальное давление у крыс в норме (при нормоксии). Дозозависимый эффект уридина изучали при внутривенном введении в дозах 0,1 мг/кг, 0,3 мг/кг, 1,0 мг/кг, 3,0 мг/кг, 10 мг/кг, 30 мг/кг, 100 мг/кг и 200 мг/кг. Максимальное проявление отрицательного хронотропного (уменьшение ЧСС на $20,1 \pm 1,2\%$) и гипертензивного (увеличение АДср на $36,8 \pm 3,4\%$) эффектов препарата наблюдалось в дозе 30 мг/кг. Эта доза была выбрана для изучения кардиопротекторных свойств препарата и оказалась эффективной при использовании на модели острой ишемии миокарда [12].

Целесообразность введения уридина за 5 мин до начала реперфузии определялась в предварительных экспериментах, в которых оценивали эффект препарата при различных схемах его введения на величину зоны некроза в миокарде. Уридин вводили за 5 мин до реперфузии, за 5 мин или 30 мин до ишемии. Максимальный положительный результат (уменьшение зоны некроза в 1,8 раза) был получен при введении препарата за 5 мин до реперфузии.

Введение животным уридина за 5 мин до реперфузии способствовало предотвращению падения уровня АТФ в миокарде. При этом содержание КФ не достигало исходных значений, но было на 130% выше, чем в контроле. Уридин препятствовал чрезмерной активации ПОЛ и нарушению функции АОС. Так, количество ДК и ГПЛ достоверно не отличалось от значений этих показателей у ложнооперированных крыс. Препарат препятствовал падению активности СОД и повышал содержание ВГ до его уровня у ложнооперированных животных.

Положительное влияние уридина на метаболизм миокарда при И/РП оказалось сходным с его действием на энергетический обмен, процессы ПОЛ и активность АОС на модели острой ишемии миокарда. Уридин также предотвращал падение содержания АТФ и КФ, интенсификацию ПОЛ и снижение активности АОС в ишемизированном миокарде [12].

Блокатор митоK_{АТФ}-каналов – 5-ГД – устранял способность уридина сохранять запасы АТФ в ишемизированной зоне миокарда. При этом он полностью не блокировал протективный эффект уридина в отношении другого макроэргического соединения – КФ, уровень которого у животных этой группы оставался выше контрольных значений на 93% (рисунок). 5-ГД ликвидировал положительный эффект уридина в отношении ограничения интенсивности ПОЛ и сохранения активности АОС. Количество ДК и ГПЛ, а также активность СОД и содержание ВГ мало отличались от их значений у контрольных животных (таблица). Ранее нами установлено, что механизм защитного действия

уридина на метаболические процессы миокарда при его ишемии также связан с активацией митоK_{АТФ}-каналов [12].

Митохондрии играют уникальную и решающую роль в защите сердца от повреждающего действия И/РП [19]. Поэтому новые терапевтические подходы к предупреждению и ограничению негативных последствий И/РП ориентированы на поиск новых путей регуляции специфических митохондриальных структур, ответственных за сохранение её морфофункциональной целостности. В этом отношении большой интерес представляют митоK_{АТФ}-каналы. Изучение возможностей фармакологической активации этих каналов является принципиально новым направлением в лечении и предупреждении сердечно-сосудистых заболеваний, развиваемым в последнее время.

Известно достаточно много синтетических активаторов митоK_{АТФ}-каналов, которые в экспериментальных исследованиях проявили кардиопротекторные свойства [20]. Однако наибольший интерес представляет использование в качестве фармакологических агентов природных метаболических соединений, которые являются регуляторами эндогенных защитных механизмов. Было установлено, что к числу таких соединений относится UDP, который в микромолярных концентрациях может активировать митоK_{АТФ}-канал [9, 10]. Однако следует отметить, что UDP, введённый внутривенно, не способен проникать через клеточную мембрану [11] и воздействовать на каналы, локализованные во внутренней мембране митохондрий. Кроме того, это соединение является нестойким и требует особых условий для хранения. Поэтому в нашей работе мы остановили выбор на урдине, который легко проникает в клетку и там может фосфорилироваться до UDP [11].

Увеличение содержания UDP в миокарде левого желудочка сердца отмечено нами при внутривенном введении уридина крысам в условиях нормоксии и острой ишемии миокарда [19]. Так, через 60 мин после введения уридина интактным крысам содержание UDP в миокарде увеличивалось в 1,97 раза по сравнению с фоновыми значениями. При введении уридина за 5 мин до окклюзии ЛКА уровень UDP в миокарде через 60 мин после начала острой ишемии увеличился в 1,47 раза по сравнению с тем, что наблюдался у крыс с острой ишемией миокарда без введения препарата.

Как известно, одним из характерных признаков реперфузионного повреждения миокарда является окислительный стресс. Чрезмерное образование АФК и нарушение защитной функции АОС, наблюдающиеся в результате реперфузии, приводят к активации процессов ПОЛ, нарушению проницаемости и повреждению биологических мембран (цитоплазматических, лизосомальных, митохондриальных), к дезорганизации нуклеиновых кислот и белков. Деструкция ферментов дыхательной цепи митохондрий вызывает дефицит АТФ и инициирует дальнейшее образования АФК, что может вызвать гибель кардиомиоцитов [21-24].

Введение животным уридина за 5 мин до начала реперфузии сопровождалось сохранением энергетического потенциала кардиомиоцитов на протяжении 120 мин реперфузии. Наблюдалось также ограничение последствий окислительного стресса и снижения активности АОС. Результаты, полученные на животных с предварительным ингибированием митоK_{АТР}-каналов, показали, что кардиопротекторные эффекты уридина при И/РП в большой степени связаны с активацией этих каналов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ И ВЫВОДЫ

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что уридин, введённый крысам внутривенно перед реперфузией, ограничивает развитие метаболических нарушений в миокарде в условиях И/РП, способствуя тем самым повышению жизнеспособности кардиомиоцитов. Эти результаты аналогичны полученным ранее на модели острой ишемии миокарда [14]. Поэтому можно считать, что уридин является перспективным фармакологическим “инструментом” для коррекции метаболических изменений, возникающих в результате как недостатка кислорода, так и постишемической оксигенации миокарда. Механизм его действия в обоих случаях связан в значительной степени с активацией митоK_{АТР}-каналов.

Таким образом, результаты настоящего исследования свидетельствуют о том, что:

1. Уридин стабилизирует энергетический потенциал миокарда на протяжении 120 мин реперфузии, препятствуя снижению содержания в нем АТР и КФ.
2. Препарат предотвращает активацию ПОЛ, о чём свидетельствует более низкое, чем в контроле, содержание ГПЛ и ДК.
3. Уридин способствует сохранению высокой активности СОД и препятствует снижению содержания ВГ, поддерживая тем самым активность АОС.
4. Механизм кардиопротекторного эффекта уридина при И/РП миокарда связан с активацией митоK_{АТР}-каналов.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Экспериментальная работа была выполнена с соблюдением стандартов гуманной работы с животными в соответствии с положениями Европейской Конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей [25], и одобрена Этической комиссией Института экспериментальной медицины.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бойцов С.А., Самородская И.В., Никулина Н.Н., Якушин С.С., Андреев Е.М., Заратьянц О.В. (2017) Терапевт. архив, **89**(9), 53-59. [Bojczov S.A., Samorodskaya I.V., Nikulina N.N., Yakushin S.S., Andreyev E.M., Zaratiants O.V. (2017) Terapevt. arkhiv, **89**(9), 53-59.]

2. Yellon D.M., Hausenloy D.J. (2007) N. Engl. J. Med., **357**, 1121-1135.
3. Hashmi S., Al-Salam (2015) Int. J. Clin. Exp. Pathol., **8**, 8786-8796.
4. Heusch G., Gersh B. (2017) Eur. Heart J., **38**, 774-764.
5. Tavares J.G.P., Errate P.R., Govate T.C.P. (2018) Acta Cir. Bras., **33**, 588-596.
6. Testai L., Rapposelli S., Martelly A., Breschi M.C. (2015) Med. Res. Rev., **35**, 520-553.
7. Mironova G.D., Skarga Yu.Yu., Grigoriev S.M., Negoda A.E., Kolomytkin O.V., Marinov B.S. (1999) J. Bioenerg. Biomembr., **31**, 157-161.
8. Mironova G.D., Negoda A.E., Marinov B.S., Paucek P., Costa A.D.T., Grigoriev S.M., Skarga Yu.Yu., Garlid K.D. (2004) JBC, **279**, 32562-32568.
9. Matsushita S., Fanburg B. (1970) Circ. Res., **27**, 415-428.
10. Елисеев В.В., Родионова О.М., Сапронов Н.С., Селизарова Н.О. (2002) Пат. физиол. экспер. тер., №2, 13-15. [Eliseev V.V., Rodionova O.M., Sapronov N.S., Selizarova N.O. (2002) Pat. Fiziol. Exper. Ter., №2, 13-15.]
11. Сапронов Н.С., Елисеев В.В., Родионова О.М. (2000) Бюлл. экспер. биол. мед., **130**, 411-414. [Sapronov N.S., Eliseev V.V., Rodionova O.M. (2000) Bull. Exp. Biol. Med., **130**, 411-414.]
12. Бульон В.В., Крылова И.Б., Селина Е.Н. (2018) Обзоры клин. фармакол. лекарств, **16**, 13-17. [Bulion V.V., Krylova I.B., Selina E.N. (2018) Obzory Klin. Farmakol. Lekarstv. Ter., **16**, 13-17.]
13. Лешманов Ю.Б., Нарыжная Н.В., Цибульников С.Ю., Wang H., Маслов Л.Н. (2017) Бюлл. экспер. биол. мед., **163**, 28-31. [Lishmanov Y.B., Naryzhnaya N.V., Tsubulnikov S.Y., Wang H., Maslov L.N. (2017) Bull. Exp. Biol. Med., **163**, 22-24.]
14. Fryer R.M., Eells J.T., Hsu A.K., Henry M.M., Gross G.J. (2000) Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol., **278**, H305-H312.
15. Lee T.-M., Su Sh.-F., Tsai Ch.-Ch., Lee Y.-T., Tsai Ch.-H. (2000) J. Mol. Cell Cardiol., **32**, 1147-1158.
16. Гампер Н.Л., Саар В.Г., Королева Е.М., Савина Н.В. (1998) Журн. эволюц. биохим. физиол., **34**, 178-182. [Gamper N.L., Saar V.G., Koroleva E.M., Savina N.V. (1998) J. Evol. Biochem. Physiol., **34**, 178-182.]
17. Арутюнян А.В., Дубинина Е.Е., Зыбина Н.Н. (2000) Методы оценки свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы организма: методические рекомендации, под. ред. Хавинсона В.Х., Фолиант, СПб, 104 с. [Arutyunyan A.V., Dubinina E.E., Zybina N.N. (2000) in: Metody ocenki svobodnoradikalnogo okisleniya i antioksidantnoj sistemy organizma: metodicheskie rekomendaczii (pod. red. Khavinsona V.Kh.), Foliant, SPb, 104 p.]
18. Бульон В.В., Крылова И.Б., Селина Е.Н., Емельянова Л.В., Миронова Г.Д., Сапронов Н.С. (2010) Медицинский академический журнал, **10**, 89-94. [Bulion V.V., Krylova I.B., Selina E.N., Emelyanova L.V., Mironova G.D., Sapronov N.S. (2010) Medical Academic J., **10**, 89-94.]
19. Белослудцева Н.В., Крылова И.Б., Бульон В.В., Селина Е.Н., Родионова О.М., Сапронов Н.С., Миронова Г.Д. (2016) в кн.: Митохондриальные поры, каналы и устойчивость клеток к повреждающим воздействиям (под ред. Акатова В.С., Лемастерса Дж.Дж.), SynchroBook, Пушино, сс. 49-71. [Belosludczeva N.V., Krylova I.B., Bulion V.V., Selina E.N., Rodionova O.M., Sapronov N.S., Mironova G.D. (2016) in: Mitokhondrialnye pory, kanaly i ustojchivost kletok k povrezhdajushhim vozdeystviyam (pod red. Akatova V.S., Lemastera J.J.), SynchroBook, Pushhino, pp. 49-71.]

20. *Vanden Hoek T.L., Becker L.B., Shao Z., Li C., Schumacker P.T.* (2000) *Circ. Res.*, **86**, 541-548.
21. *Al-Salam S., Hashmi S.* (2018) *Cell. Physiol. Biochem.*, **50**, 1123-1139.
22. *Annapurna A., Mudagal M.P., Ansari A., Rao S.* (2012) *Exp. Clin. Cardiol.*, **17**, 110-114.
23. *Mozaffari M., Liu J.Y., Abebe W., Baban B.* (2013) *Am. J. Cardiovasc. Dis.*, **3**, 180-196.
24. *Rodrigo R., Libuy M., Feliu F., Hasson D.* (2013) *Biomed. Res. Int.*, **35**, 773-790.
25. European Convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes, European Treaty Series No 123. (1986) Strasburg.

Поступила в редакцию: 15. 03. 2019.
После доработки: 17. 06. 2019.
Принята к печати: 19. 06. 2019.

PROTECTIVE EFFECT OF URIDINE ON METABOLIC PROCESSES IN RAT MYOCARDIUM DURING ITS ISCHEMIA/REPERFUSION DAMAGE

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

Institute of Experimental Medicine,
12 Acad. Pavlov str., St. Petersburg, 197376 Russia; *e-mail: irinakrylova@mail.ru

The experimental study of the cardioprotective effect of uridine, the metabolic precursor of the endogenous activator of mitochondrial ATP-dependent K^+ -channels (mitoK_{ATP}-channels), was performed using the model of myocardial ischemia/reperfusion (I/RP) in rats. Ischemia for 30 min followed by reperfusion for 120 min resulted in a significant decrease in ATP and phosphocreatine (PC) content, intensification of lipid peroxidation (LPO), and inhibition of the antioxidant system (AOS) in cardiomyocytes. Uridine in a dose of 30 mg/kg, administered intravenously prior to reperfusion, had a protective effect on myocardial metabolism in the I/RP zone. It prevented the decrease of ATP and PC, limited the LPO processes, evaluated by the content of lipid hydroperoxides and conjugated dienes, and improved the AOS state by, preventing the decrease of superoxide dismutase (SOD) activity and increasing the content of reduced glutathione (GSH). The mitoK_{ATP}-channel blocker 5-hydroxydecanoate (5-HD, 5 mg/kg) eliminated the ability of uridine to maintain the ATP level and to exhibit its positive effect on the intensity of the LPO and activity of AOS. The obtained data allow us to conclude that activation of mitoK_{ATP}-channels play an important role in the mechanism of the cardioprotective effect of uridine in I/RP damage of myocardium.

Key words: uridine; ischemia/reperfusion; myocardium; mitochondrial ATP-dependent K^+ -channels

Received: 15.03.2019, revised: 17.06.2019, accepted: 19.06.2019.