

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТРИМЕТАЗИДИНА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА В ВОЗРАСТНОМ АСПЕКТЕ

В. Г. Кукес¹, Н. И. Жернакова², Т. В. Горбач³, О. В. Ромащенко², В. В. Румбешт²

Введение триметазидина 10-месячным крысам при экспериментальной ишемической болезни сердца приводит к повышению утилизации углеводов с энергетическими целями в миокарде, о чем свидетельствует увеличение активности гликолитических ферментов при снижении уровня лактата в гомогенате сердца, повышение пируватдегидрогеназной и цитратсинтазной активности в митохондриях кардиомиоцитов, увеличение содержания АТФ в миокарде. Это сопровождается признаками стабилизации мембран клеток сердца и уменьшением степени тканевой гипоксии. С возрастом эффективность триметазидина снижается: у 24-месячных крыс направленность изменений сохраняется, но они менее выражены.

Ключевые слова: модель ишемической болезни сердца; метаболизм; крысы; возраст; триметазидин

ВВЕДЕНИЕ

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) на протяжении десятилетий остаётся лидером по показателям распространённости и смертности в Российской Федерации и странах ближнего зарубежья [10]. Несмотря на принятые стандарты лечения, внедрение в клиническую практику принципов доказательной медицины, проблема эффективного лечения ИБС остаётся нерешённой [4, 10]. Наиболее целесообразным можно считать патогенетический подход к подбору фармакотерапии. Базисное лечение предусматривает назначение антиагрегантов, бета-адреноблокаторов, статинов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, что имеет определённый доказанный клинический результат [4]. Однако при ишемии миокарда наблюдаются также серьёзные метаболические нарушения в кардиомиоцитах, прогрессирующие в процессе старения и требующие дополнительной медикаментозной коррекции [1, 9]. Единственным кардиоцитопротектором, рекомендованным Европейским обществом кардиологов и Всероссийским научным обществом кардиологов для лечения стабильной стенокардии напряжения, является триметазидин (предуктал МВ), как препарат с доказанной антиангинальной эффективностью [4]. Несмотря на широкую изученность данного препарата, в том числе в многоцентровых исследованиях [3, 12], представляет интерес определение его эффективности в возрастном аспекте.

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния триметазидина на энергетический обмен в кардиомиоцитах при экспериментальной ИБС у крыс разного возраста.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты проведены на 32 крысах-самцах линии Вистар возрастом 10 и 24 мес, содержащихся в стандартных условиях вивария. Использовали следующие группы животных: 1 — интактные возрастом 10 мес ($n = 6$); 2 — интактные возрастом 24 мес ($n = 6$); 3 — крысы с экспериментальной ИБС возрастом 10 мес ($n = 5$); 4 — крысы с экспериментальной ИБС возрастом 24 мес ($n = 5$); 5 — крысы с ИБС, которым вводили триметазидин, возрастом 10 мес ($n = 5$); 6 — крысы с ИБС, которым вводили триметазидин, возрастом 24 мес ($n = 5$). Возрастные группы были выбраны из позиции соответствия 10-месячных крыс среднему возрасту человека (45 – 50 лет), 24-месячных крыс — пожилому возрасту человека (70 – 75 лет). Содержание животных и манипуляции над ними проводили в соответствии с положениями Европейской конвенции о защите позвоночных животных, которые используются для экспериментальных целей (Страсбург, 1986).

Моделирование ИБС проводили по методу, описанному Д. В. Гаман [2]: ежедневно в течение 7 дней подкожно крысам вводили 0,1 мл 0,1 % раствора адреналина и 1 мл 2,5 % эмульсии гидрокортизона. Дозу вводимого с терапевтической целью триметазидина (сухого вещества фирмы “Sigma Aldrich”) рассчитывали по формуле Ю. Р. Рыболовлева [8]: она составила 0,5 мг/100 г крысы в 2 мл 0,9 % раствора NaCl в желудок 2 раза в сутки, что эквивалентно рекомендуемой дозе триметазидина для человека (35 мг 2 раза в сутки внутрь). Животных выводили из эксперимента через 10 дней после введения триметазидина путем декапитации под лёгким тиопенталовым наркозом. Сердце перфузировали охлажденным 0,9 % раствором NaCl. Приготовление гомогенатов миокарда и выделение митохондрий проводили по методу, описанному Н. П. Мешковой и С. Е. Севериным [7]. Из гепаринизированной крови выделяли эритроциты центрифугированием. Отмытые эритроциты использовали для определения содержания 2,3-ДФГ и свободных нуклеотидов (АТФ и АДФ) [6]. В сыворотке крови определяли содержание АТФ, АДФ, пирувата, лактата, МВ-фракции креа-

¹ Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова, Москва.

² Белгородский государственный национальный исследовательский университет, 308015, Белгород, ул. Победы, 85, e-mail: Romashenko@bsu.edu.ru

³ Харьковский государственный медицинский университет, Украина, 61022, Харьков.

тинфосфокиназы (КФК-МВ) с помощью наборов реагентов фирмы НВР “ДАС-Spectro Med” (Кишинёв, Молдова), активность лактатдегидрогеназы1 (ЛДГ₁) — с помощью наборов реагентов фирмы “Labsystem” (Финляндия) [5]. В митохондриях исследовали активность сукцинатдегидрогеназы (СДГ), цитратсинтазы (ЦС) и пируватдегидрогеназы (ПДГ) [5]. В гомогенате миокарда определяли активность гексокиназы, креатинфосфокиназы (КФК), фосфофруктокиназы (ФФК), уровень пирувата, лактата и АТФ [5, 7].

Полученные данные обрабатывали с помощью статистической программы SPSS for Windows 11. Применяли метод сравнения двух средних на основании t-критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования представлены в таблице. При моделировании ишемии миокарда у крыс 10 месяцев отмечается достоверное повышение уровня 2,3-ДФГ и некоторое снижение концентрации АТФ в эритроцитах, что свидетельствует о тканевой гипоксии. В сыворотке крови обнаружено увеличение уровня органоспецифиче-

ских миокардиальных ферментов — КФК-МВ и ЛДГ₁, что является признаком дестабилизации мембран клеток миокарда и «утечки» ферментов из цитоплазмы. В митохондриях выявлено достоверное снижение активности изучаемых ферментов цикла Кребса — СДГ, ЦС, что свидетельствует о снижении интенсивности окислительного фосфорилирования. Следствием данного факта является обнаруженное достоверное снижение концентрации АТФ в гомогенате миокарда. Увеличение уровня ГК, КФК и ФФК в гомогенате, а также повышение захвата лактата миокардом свидетельствует об активации гликолитических процессов в сердечной мышце.

Введение триметазида крысам с ишемией миокарда в возрасте 10 месяцев приводило к достоверному снижению уровня 2,3-ДФГ в эритроцитах, небольшому повышению концентрации АТФ в сыворотке крови, достоверному снижению активности КФК-МВ и ЛДГ₁, что свидетельствует об уменьшении степени тканевой гипоксии, улучшении энергообмена и стабилизации мембран кардиомиоцитов. В митохондриях под влиянием триметазида активность ЦС и ПДГ достоверно увеличилась, а СДГ — практически не изменилась, что отражает про-

Показатели метаболизма миокарда у крыс 10 и 24-х месяцев в норме, при экспериментальной ИБС и на фоне введения триметазида (M ± m)

Показатели		Интактные крысы 10 мес, n = 6	Крысы с ИБС 10 мес, n = 5	Крысы с ИБС 10 мес + тримета- зидин, n = 5	Интактные крысы 24 мес, n = 6	Крысы с ИБС 24 мес, n = 5	Крысы с ИБС 24 мес + тримета- зидин, n = 5
Эритро- циты	АТФ, мкмоль/л	664,54 ± 14,49 ^{ΔΔ}	594,44 ± 5,75 ^{**}	587,05 ± 6,40 ^{**}	529,03 ± 7,36 ^{ΔΔ}	474,09 ± 8,94 ^{**}	463,97 ± 2,53 ^{**}
	АДФ, мкмоль/л	315,11 ± 8,78	330,53 ± 16,05	323,57 ± 5,40	219,40 ± 8,56 [°]	241,95 ± 12,44	260,68 ± 6,68 ^{**}
	2,3ДФГ, мкмоль/л	4,82 ± 0,29 ^{ΔΔ}	7,21 ± 0,32 ^{**°}	6,12 ± 0,19 ^Δ	3,30 ± 0,17 ^{ΔΔ}	5,92 ± 0,16 ^{**}	6,03 ± 0,07 ^{**}
Сыворот- ка крови	АТФ, мкмоль/л	200,08 ± 3,47 ^{ΔΔ}	162,81 ± 4,57 ^{**}	171,81 ± 1,61 ^{**}	177,09 ± 4,03 [°]	166,99 ± 4,46 [°]	148,10 ± 2,48 ^{ΔΔ}
	АДФ, мкмоль/л	75,92 ± 1,58 [°]	79,31 ± 1,13	85,00 ± 3,22 [*]	87,31 ± 1,43 [°]	87,51 ± 2,69	82,40 ± 1,37 [*]
	Пируват, мкмоль/л	58,59 ± 2,26	59,95 ± 1,02 [°]	53,65 ± 0,78 ^{ΔΔ}	62,75 ± 1,70 ^{ΔΔ}	52,06 ± 1,43 ^{**°}	66,84 ± 1,15 ^{ΔΔ}
	Лактат, мкмоль/л	0,50 ± 0,03 [°]	0,62 ± 0,14	0,54 ± 0,04 ^{**}	0,73 ± 0,04 ^{°ΔΔ}	0,99 ± 0,03 ^{**°}	0,85 ± 0,02 ^{*ΔΔ}
	КФК-МВ, мкка- тол/л	0 ± 0 ^{ΔΔ}	0,25 ± 0,04 ^{**ΔΔ}	0,11 ± 0,02 ^{**ΔΔ}	0,09 ± 0,01 ^{ΔΔ}	0,33 ± 0,02 ^{**°}	0,20 ± 0,02 ^{**ΔΔ}
Митохон- дри	ЛДГ ₁ , мккатол/л	0,02 ± 0,002 ^{ΔΔ}	0,09 ± 0,01 ^{**°}	0,05 ± 0,03 ^{**ΔΔ}	0,04 ± 0,00 ^{ΔΔ}	0,11 ± 0,00 ^{**°}	0,08 ± 0,00 ^{**ΔΔ}
	СДГ, нмоль/мин · мг	17,82 ± 1,10 ^{ΔΔ}	11,83 ± 0,47 ^{**°}	10,77 ± 0,68 ^{**ΔΔ}	10,46 ± 0,44 ^{ΔΔ}	7,74 ± 0,21 ^{**°}	6,66 ± 0,22 ^{**ΔΔ}
	ЦС, нмоль/мин · мг	3,94 ± 0,23 ^{ΔΔ}	2,38 ± 0,21 ^{**}	3,08 ± 0,27 ^{**}	2,72 ± 0,28 ^Δ	1,92 ± 0,05 [*]	2,20 ± 0,14
	ПДГ, мкмольНАД/ мин · мг	31,04 ± 0,89 ^{ΔΔ}	21,68 ± 0,90 ^{**}	22,32 ± 0,57 ^{**}	22,92 ± 1,09 ^Δ	19,51 ± 0,66 ^{*°}	22,31 ± 0,86 ^Δ
Гомоген- нат мио- карда	Гексокиназа, мкмоль/мг бел- ка · час	27,38 ± 1,20 ^{ΔΔ}	36,22 ± 0,54 ^{**°}	40,02 ± 0,47 ^{**ΔΔ}	27,91 ± 0,76 ^{ΔΔ}	33,33 ± 1,59 ^{**}	36,94 ± 0,90
	КФК, мккатол/г белка · час	106,13 ± 18,71	138,95 ± 1,24 [°]	131,25 ± 2,63 ^Δ	120,25 ± 3,71 [°]	129,21 ± 7,62 [°]	93,37 ± 0,94 ^{ΔΔ}
	ФФК, ммоль/мг белка · час	12,97 ± 0,54 ^{ΔΔ}	16,38 ± 0,71 ^{**}	18,46 ± 0,75 ^{**}	12,01 ± 0,67 ^{ΔΔ}	19,47 ± 0,40 ^{**°}	26,10 ± 0,89 ^{**ΔΔ}
	Пируват, мкмоль/г ткани	0,16 ± 0,01 [°]	0,19 ± 0,01	0,20 ± 0,003 ^{**}	0,14 ± 0,01	0,14 ± 0,00	0,15 ± 0,00
	Лактат, мкмоль/г ткани	3,10 ± 0,34 ^Δ	2,09 ± 0,24 [*]	1,81 ± 0,17 [*]	2,60 ± 0,22 ^Δ	1,66 ± 0,20 ^{*°}	2,62 ± 0,25 ^Δ
	АТФ, мкмоль/л	3,08 ± 0,24 ^{ΔΔ}	1,18 ± 0,08 ^{**°}	2,00 ± 0,05 ^{**ΔΔ}	2,03 ± 0,09 ^{ΔΔ}	1,06 ± 0,03 ^{**°}	1,42 ± 0,12 ^{**Δ}

Примечание. АТФ — аденозинтрифосфат, АДФ — аденозиндифосфат, 2,3-ДФГ — 2,3-дифосфоглицерат, КФК-МВ — МВ-фракция креатинфосфокиназы, ЛДГ₁ — лактатдегидрогеназа (1 тип), СДГ — сукцинатдегидрогеназа, ЦС — цитратсинтаза, ПДГ — пируватдегидрогеназа, КФК — креатинфосфокиназа, ФФК — фосфофруктокиназа. Достоверность различий: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ в сравнении с интактными крысами аналогичного возраста; ^Δ $p < 0,05$; ^{ΔΔ} $p < 0,01$ в сравнении с группой ИБС того же возраста; [°] $p < 0,05$; ^{°°} $p < 0,01$ в сравнении с группой ИБС + триметазидин того

цесс повышения использования углеводов с энергетическими целями. По-видимому, менее выраженное влияние триметазида на активность СДГ (по сравнению с активацией ЦС) связано со снижением потока метаболитов в ЦТК (снижение окисления жирных кислот). В гомогенате миокарда под влиянием триметазида повысилась активность гексокиназы и фосфофруктокиназы — ключевых ферментов гликолиза, снизилась активность креатинфосфокиназы, увеличилось количество АТФ, хотя и не до уровня интактных крыс. Полученные данные свидетельствуют о преимущественном стимулирующем влиянии триметазида на процесс гликолиза, который является низкоэнергетическим процессом, и в меньшей мере — на процессы окислительного фосфорилирования. Этого оказывается достаточным для стабилизации мембран кардиомиоцитов и накопления АТФ в сердечной мышце у крыс с экспериментальной ишемией миокарда в возрасте 10 месяцев.

При сравнении интактных животных разных возрастных групп — 10 и 24 мес — обнаружено достоверное снижение количества АТФ ($664,54 \pm 14,49$ и $529,03 \pm 7,36$ мкмоль/л соответственно, $p < 0,01$) и АДФ в эритроцитах ($315,11 \pm 8,78$ и $219,40 \pm 8,56$ мкмоль/л, $p < 0,01$), АТФ в сыворотке крови ($200,08 \pm 3,47$ и $177,09 \pm 4,03$ мкмоль/л, $p < 0,01$) и АТФ в гомогенате миокарда у старых крыс ($3,08 \pm 0,24$ и $2,03 \pm 0,09$ мкмоль/л, $p < 0,01$), что может быть связано с достоверным угасанием активности митохондриальных ферментов — сукцинатдегидрогеназы ($17,82 \pm 1,10$ и $10,46 \pm 0,44$ нмоль/мин · мг, $p < 0,01$), цитратсинтазы ($3,94 \pm 0,23$ и $2,72 \pm 0,28$ нмоль/мин · мг, $p < 0,01$), пируватдегидрогеназы ($31,04 \pm 0,89$ и $22,92 \pm 1,09$ мкмольНАД/мин · мг, $p < 0,01$) и, соответственно, со снижением интенсивности окислительно-восстановительных реакций. С возрастом также достоверно уменьшается захват лактата миокардом и нарушается стабильность цитоплазматических мембран кардиомиоцитов, о чём свидетельствует появление органоспецифических ферментов в сыворотке крови (КФК-МВ и ЛДГ₁) у старых крыс даже в интактном состоянии.

При моделировании ИБС у крыс 24-х месяцев направленность метаболических процессов оказалась такой же, как и у крыс 10 месяцев с экспериментальной ишемией миокарда, с явлениями усугубления метаболических нарушений, увеличения степени тканевой гипоксии и дестабилизации мембран кардиомиоцитов.

Введение триметазида 24-месячным животным с ишемией миокарда привело к достоверному снижению концентрации АТФ в сыворотке крови и повышению содержания аденозинтрифосфата в гомогенате миокарда. В сыворотке крови повысился уровень пирувата и снизился уровень лактата, в то время как в миокарде количество пирувата не изменилось, а количество лактата повысилось до уровня интактных крыс соответствующего возраста. Концентрация КФК-МВ и ЛДГ₁ в сыворотке крови под влиянием триметазида достоверно снизилась, однако без достижения уровня интактных крыс. Активность митохондриальных ферментов изменилась неоднозначно: достоверно снизилась активность СДГ и повыси-

лась активность ПДГ и ЦС. В гомогенате миокарда уменьшилась активность КФК и достоверно увеличилась активность ФФК. По всей видимости, у 24-месячных крыс с ишемией миокарда триметазид оказывает преимущественно стимулирующее влияние на процессы гликолиза без стимуляции аэробных процессов энергообеспечения, что оказывается достаточным для стабилизации цитоплазматических мембран кардиомиоцитов и сохранения АТФ в сердечной мышце, но не восстанавливает в полной мере нарушения метаболизма. По-видимому, ограничение адаптационных возможностей сердца в связи с процессом старения обуславливает более низкую эффективность триметазида у старых крыс в сравнении с более молодыми.

При недостаточном поступлении кислорода в кардиомиоцитах возникают метаболические нарушения в виде активации анаэробного гликолиза, повышения продукции лактата, снижения окислительного фосфорилирования, в результате чего нарастает энергодефицит, закисляется внутриклеточная среда, накапливаются ионы водорода, натрия, кальция, недоокисленные продукты обмена веществ, что дестабилизирует мембраны кардиомиоцитов и вызывает “утечку” внутриклеточных ферментов [1]. Результаты нашего исследования согласуются с литературными данными. Интересен тот факт, что при нормальном старении обнаруживаются изменения метаболизма в сердечной мышце аналогичной направленности. Это наблюдение согласуется с теорией старения организма В. В. Фролькиса, указывающего на развитие стресс-возраст-синдрома [9]. Наложение двух односторонних процессов — патологии и возраста — приводит к усугублению метаболических нарушений, что на примере нашего исследования обнаружилось у старых крыс с ишемией миокарда.

Механизм действия триметазида известен, он заключается в переключении энергетического метаболизма с окисления жирных кислот на окисление глюкозы за счёт ингибирования ацетил-КоА-ацилтрансферазы, ключевого фермента окисления жирных кислот в митохондриях [1, 12]. Фармакологическое подавление окисления жирных кислот в митохондриях ускоряет окисление пирувата и снижает продукцию лактата, что влечёт за собой уменьшение закисления внутриклеточной среды, снижение накопления ионов водорода, натрия, кальция, стабилизации мембран кардиомиоцитов. В нашем исследовании получены результаты, подтверждающие особенности действия триметазида на метаболизм миокарда преимущественно в среднем возрасте животных. Клинические данные рандомизированных исследований демонстрируют аналогичные эффекты триметазида. Так, в исследовании [13], в котором изучалась эффективность предуктала МВ в профилактике повреждения миокарда после транслюминальной баллонной коронарной ангиопластики, показано достоверное влияние препарата на снижение уровня тропонина I и КФК-МВ как маркеров повреждения миокарда. Возможно, триметазид уменьшает выход ферментов из кардиомиоцитов в кровь благодаря эффекту предупреждения накопления жирных кислот и их недоокисленных продуктов в цитоплазме клеток, что способствует стабилизации мембран и уменьше-

нию повреждения кардиомиоцитов. По данным ряда авторов триметазидин в условиях ишемии-реперфузии препятствует резкому увеличению проницаемости митохондрий, снижает активацию нейтрофилов и уменьшает выраженность апоптоза клеток сердца [11, 14, 15].

Представляют интерес полученные нами данные о снижении эффективности триметазидина у старых крыс с ишемией миокарда. Как было указано выше, процесс старения сопровождается усугублением метаболических нарушений внутри клеток сердца, что может быть связано со снижением количества митохондрий в старости. С возрастом увеличивается роль гликолитических процессов и креатинкиназной системы в энергообеспечении миокарда. Именно гликолитические ферменты и КФК играют ключевую роль в процессах адаптации у старых животных. По-видимому, активация аэробных путей синтеза АТФ с возрастом становится проблематичной, поскольку сниженное количество митохондрий ограничивает возможности регуляторного влияния на митохондриальные ферменты. Этим можно объяснить ограничение эффекта триметазидина у старых животных с экспериментальной ишемией миокарда.

ВЫВОДЫ

1. При экспериментальной ишемии миокарда у 10-месячных крыс триметазидин повышает активность аэробных и анаэробных путей извлечения энергии, в то время как у 24-месячных — только анаэробных.

2. Использование триметазидина у крыс с моделированной ишемической болезнью сердца сопровождается снижением выраженности гипоксии, повышением использования углеводов с энергетическими целями, стабилизацией мембран кардиомиоцитов как у молодых, так и у старых животных.

Работа выполнена при поддержке гранта Белгородского государственного национального исследовательского

университета: проект № 419112011 от 17.01.2012 “Клинико-фармакологические подходы к персонализации назначения препаратов метаболического ряда при лечении пациентов с ишемической болезнью сердца”, выполняемый вузом в рамках государственного задания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Е. И. Асташкин, М. Г. Глезер, *Метаболические цитопротекторы и механизмы их действия. Энергетический обмен сердца. Выпуск 1*, Москва (2009).
2. Д. В. Гаман, М. И. Конопенко, Т. Ю. Тюбка, *Укр. биофармацевтический журн.*, **10**(5), 16 – 20 (2011).
3. М. Г. Глезер, *Предуктал МВ в эпоху доказательной медицины. Уроки клинических исследований*, ООО “Медиком”, Москва (2009).
4. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*, Приложение 4, **7**(8), 40 (2008).
5. *Методы биохимических исследований*, М. И. Прохорова (ред.), Изд-во Ленинградского университета, Ленинград (1982).
6. И. С. Мранова, *Лаб. дело*, **7**, 652 – 654 (1975).
7. *Практикум по биохимии*, Н. П. Мешкова, С. Е. Северина (ред.), Изд-во МГУ, Москва (1979).
8. Ю. Р. Рыболовлев, Р. С. Рыболовлев, *Докл. АН СССР*, № 6, 1513 – 1516 (1979).
9. В. В. Фролькис, *Физиол. журн.*, **37**(3), 3 – 11 (1991).
10. С. А. Шальнова, А. Д. Деев, *Тер. архив*, № 1, 7 – 12 (2011).
11. L. Argaud, L. Gomes, O. Gateau-Roesch, et al., *J. Mol. Cell Cardiol.*, **39**, 883 – 899 (2005).
12. P. F. Kantor, A. Lucein, R. Kozak, G. D. Lopaschuk, *Circ. Res.*, **86**, 580 – 588 (2000).
13. A. Labrou, G. Giannoglou, D. Ziotas, et al., *Am. J. Cardiovasc. Drugs*, **7**, 143 – 150 (2007).
14. Y. Ruixing, L. Wenwu, R. Al-Ghazali, *Transl. Res.*, **149**, 152 – 160 (2007).
15. F. M. Williams, K. Tanda, M. Kus, T. Williams, *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, **22**, 828 – 833 (1993).

Поступила 18.10.12

EFFICIENCY OF TRIMETAZIDINE TREATMENT OF EXPERIMENTAL ISCHEMIC HEART DISEASE IN AGE ASPECT

V. G. Kuker¹, N. I. Zhernakova², T. V. Gorbach³, O. V. Romashenko², and V. V. Rumbesht²

¹ Sechenov First Moscow State Medical University, ul. Yauzskaya 11, Moscow, 109240, Russia

² Belgorod State National Research University, ul. Pobedy 85, Belgorod, 308015, Russia

³ Kharkiv State Medical University, prosp. Lenina 4, 61022 Kharkiv, Ukraine

Introduction of trimetazidine to 10-month-aged rats with experimental ischemic heart disease leads to an increase in carbohydrate utilization with energy purposes in myocardium, which is manifested by increasing activity of glycolysis enzymes with decreasing lactate level in myocardium, increasing activity of pyruvate dehydrogenase and citrate synthase in mitochondrial cardiomyocytes, and increasing ATP content in myocardium. This is accompanied by signs of stabilization of cardiomyocyte membranes and reduction in the degree of tissue hypoxia. The efficiency of trimetazidine decreases with increasing age: in 24-month-aged rats, the direction of changes is retained, but they are less pronounced.

Keywords: model ischemic heart disease; metabolism; mitochondria; rats; ATP; trimetazidine