

© САТУРСКАЯ А.С., 2015

ОСОБЕННОСТИ КАРДИОПРОТЕКТОРНОГО ЭФФЕКТА ТРИМЕТАЗИДИНА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ КАРДИОСКЛЕРОЗЕ У КРЫС С РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНЬЮ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ К ГИПОКСИИ

САТУРСКАЯ А.С.

ГВУЗ «Тернопольский государственный медицинский университет им. И.Я. Горбачевского
Министерства здравоохранения Украины», Украина

Резюме.

В статье приводятся результаты экспериментального исследования, направленного на изучение особенностей изменений показателей активности перекисного окисления липидов, в частности диеновых конъюгатов и активных продуктов тиобарбитуровой кислоты, вследствие применения триметазидина при развитии диффузного кардиосклероза у крыс с разной резистентностью к гипоксии. Эксперименты проведены на 192 половозрелых белых нелинейных крысах-самцах, которые были разделены на экспериментальные группы с различной устойчивостью к экзогенной гипобарической гипоксии. Животным моделировали диффузный ишемически-некротический кардиосклероз (ДИНКС). Для коррекции метаболических нарушений при моделировании ДИНКС вводили водную суспензию триметазидина (10 мг/кг) внутривентрально с помощью зонда 1 раз в сутки в течение всего периода наблюдения. Экспериментально доказано, что при моделировании ДИНКС концентрация диеновых конъюгатов (ДК) и малонового диальдегида (МДА) в миокарде крыс, получающих метаболическую терапию, увеличивается менее интенсивно, чем без коррекции на всех этапах развития патологии (7, 14, 30 суток ДИНКС). Выявлено, что наиболее выраженный терапевтический эффект наблюдается у низкоустойчивых к гипоксии животных, несколько меньше – у среднеустойчивых к гипоксии животных и наименьший – у высокоустойчивых к гипоксии животных. Эта закономерность прослеживается на всех этапах наблюдения, но наиболее выражена в раннем периоде кардиосклеротического процесса, что указывает на целесообразность раннего применения метаболической терапии и объясняет отсутствие эффекта при применении препарата в поздние сроки, когда фиброз миокарда уже сформирован. Разная эффективность применения метаболической терапии при моделировании кардиосклеротического процесса у животных с различной устойчивостью к гипоксии подтверждает наличие у триметазидина антигипоксического эффекта и косвенно свидетельствует о наличии у него антиоксидантного действия.

Ключевые слова: гипоксия, сердце, перекисное окисление липидов, диффузный кардиосклероз, триметазидин.

Abstract.

The article presents the results of an experimental study which investigates the peculiar changes of lipid peroxidation indices, conjugated dienes and malon-dialdehydes (MDA) in particular, caused by the use of trimetazidine in case of diffuse cardiosclerosis development in rats with different resistance to hypoxia. Researches were conducted on 192 white male rats which were divided into experimental groups on the basis of their different resistance to exogenous hypobaric hypoxia. The experimental model of diffuse ischemic necrotic cardiosclerosis (DINC) was simulated. For the correction of metabolic disorders on the DINC simulation, the aqueous suspension of trimetazidine (10 mg/kg) was administered intragastrally once a day during the whole period of observation. Experimentally it has been proved that, in case of diffuse ischemic necrotic cardiosclerosis development the concentration of lipid peroxidation products in the myocardium of rats receiving metabolic therapy with trimetazidine increases less rapidly than without this correction at all stages of the modelled pathology (7, 14, 30 days of DINC). It has been revealed that the most pronounced therapeutic effect is observed in animals with low resistance to hypoxia, slightly less pronounced – in animals with medium resistance to hypoxia, and the lowest one – in animals with high resistance to hypoxia. This pattern was observed at all stages of observation, but it was most clearly marked in the early period of cardiosclerotic process, indicating the feasibility of early use of metabolic therapy. It also explains the absence of cardioprotective effect of trimetazidine at the later stages of cardiosclerosis, when the myocardial fibrosis is already formed. Different efficacy of metabolic therapy on modelling cardiosclerotic process in animals with different resistance to hypoxia confirms antihypoxic and antioxidant effects of trimetazidine.

Key words: hypoxia, heart, lipid peroxidation, diffuse cardiosclerosis, trimetazidine.

Новейшие исследования по выявлению причин и факторов риска сердечной патологии свидетельствуют об отсутствии положительной динамики в странах мира со средним и низким уровнем экономического и социального развития по показателям заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистой патологии [1]. В высокоразвитых странах этот показатель несколько уменьшился благодаря проведению широкомасштабных мероприятий по первичной и вторичной профилактике заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Кардиосклероз как одна из клинических форм ишемической болезни сердца сопровождается развитием сердечной недостаточности, поэтому представляет значительный интерес для ученых как клинической, так и экспериментальной медицины. Токсичные, эндокринно-обменные, стрессорные повреждения миокарда в основном не имеют в анамнезе острого эпизода, а потому остаются незамеченными. В результате этого диагноз кардиосклероза довольно часто ставят на поздних стадиях сердечной недостаточности. Известно, что сердечная недостаточность значительно ухудшает качество жизни больных до тяжелой инвалидизации.

Актуальной задачей является исследование всех звеньев патогенеза кардиосклеротического процесса, важнейшим из которых является активация процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) [2]. Также недостаточно изученными остаются особенности данных процессов, в зависимости от устойчивости организма к гипоксии и при применении метаболической терапии [3, 4, 5]. Экспериментальное изучение активности процессов ПОЛ на этапах развития диффузного ишемически-некротического кардиосклероза при коррекции триметазидином поможет обосновать сроки назначения метаболической терапии и раскрыть особенности патогенетического воздействия данного препарата на течение кардиосклеротического процесса в зависимости от чувствительности организма к гипоксии.

Цель исследования. В эксперименте на крысах с различной врожденной устойчивостью к гипоксии исследовать влияние триметазидина на особенности процессов липопероксидации на разных этапах развития диффузного ишемически-некротического кардиосклероза.

Материалы и методы

В эксперименте использовали 192 половозрелые белые нелинейные крысы мужского пола массой 190-250 г, которых содержали на стандартном рационе вивария. Используя методику В.Я. Березовского, животных разделили на экспериментальные группы, в зависимости от их устойчивости к гипоксии: низкоустойчивые (НГЖ), среднеустойчивые (СГЖ) и высокоустойчивые к гипоксии животные (ВГЖ). Данная методика базируется на определении времени выживания животных в барокамере, при разрежении воздуха до 30 мм рт. ст. (эквивалентно пребыванию на высоте 12000 метров над уровнем моря). Наблюдали за состоянием животного, отмечая время до появления агональных судорог или второго агонального вдоха. Указанный промежуток времени принимали за время выживания животного, которое свидетельствует об индивидуальной устойчивости каждого животного к гипоксии. Описанный тест всем экспериментальным животным проводили дважды с интервалом в две недели.

Животным основных групп моделировали диффузный ишемически-некротический кардиосклероз (ДИНКС) по методике М.Р. Хары, А.С. Сатурской [6] путем двукратного, с интервалом в 7 суток, введения раствора адреналина гидротартрата (0,5 мг/кг) внутримышечно и введения 1,0 мл 5% раствора кальция глюконата в расчете на 100 г массы животного интраперитонеально. В качестве объективного критерия эффективности экспериментальной модели использовали морфологическое исследование миокарда для выявления соединительнотканых элементов с помощью окрашки гистологических препаратов по Масону [7] на этапе 30 суток ДИНКС.

Для коррекции метаболических нарушений при моделировании ДИНКС вводили водную суспензию триметазидина в дозе 10 мг/кг внутривенно с помощью зонда 1 раз в сутки в течение всего периода наблюдения [8].

Данный препарат также вводили аналогичным способом животным контрольных групп с разной резистентностью к гипоксии. Животных поэтапно выводили с эксперимента через 7, 14 и 30 суток после моделирования ДИНКС по 8 особей каждой группы. Для количественной оценки активности процессов

ПОЛ в ткани миокарда желудочков определяли содержание ДК и МДА [9, 10].

Эвтаназию животных осуществляли путем тотального кровопускания под общей анестезией с помощью интраперитонеального введения тиопентала натрия (50 мг/кг). Все экспериментальные исследования и эвтаназию животных проводили с соблюдением «Общих этических принципов экспериментов на животных», принятых Первым национальным конгрессом по биоэтике (Киев, 2001) в соответствии с Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых в исследовательских и других научных целях.

Статистическая обработка результатов выполнена в отделе системных статистических исследований ГБУЗ «Тернопольский государственный медицинский университет имени И.Я. Горбачевского МЗ Украины» в программном пакете Statsoft STATISTICA 6.0. («Statsoft», США) с использованием параметрических и непараметрических методов оценки полученных данных. Для всех показателей рассчитывали значение средней арифметической выборки (М), стандартное отклонение. Достоверность разницы значений между независимыми количественными величинами определяли при нормальном распределении по критерию Стьюдента, в других случаях – с помощью критерия Манна-Уитни. Различие между величинами считали достоверными при величине $p < 0,05$.

Результаты

Экспериментальное исследование показало, что введение триметазидина животным контрольных групп с различной устойчивостью к гипоксии не повлияло на концентрацию ДК и МДА. Однако выявлены изменения концентрации первичных и вторичных продуктов ПОЛ в ткани миокарда животных, которым моделировали ДИНКС, а также при проведении метаболической терапии триметазидином.

Уменьшение концентрации ДК и МДА в гомогенате ткани миокарда крыс, получавших триметазидин, по отношению к нелеченым животным соответствующих групп с различной врожденной устойчивостью к гипоксии, показало, что уже на этапе раннего кардиосклеротического процесса под влиянием препарата происходили выраженные изменения в процессах липопероксидации.

В группе леченных триметазидином животных с низкой устойчивостью к гипоксии (рис. 1) на этапе наблюдения 7 суток ДИНКС концентрация ДК была на 14,7% меньше ($p < 0,001$), чем в группе нелеченных животных на аналогичном этапе развития ДИНКС, на этапе 14 суток ДИНКС - на 35,3% меньше ($p < 0,001$), а на этапе 30 суток развития кардиосклеротического процесса - на 15,6% ($p < 0,001$) меньше, чем у животных, не получавших препарат.

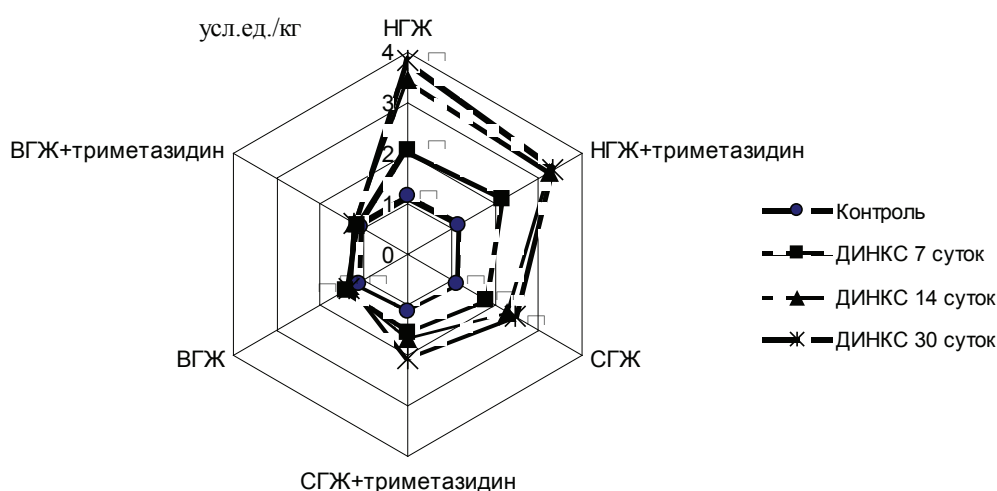


Рисунок 1 – Содержание диеновых конъюгатов в миокарде крыс с различной устойчивостью к гипоксии при развитии диффузного ишемически-некротического кардиосклероза на фоне триметазидина: * – $p < 0,05$ – достоверность различий по отношению к животным, которые получали препарат для коррекции).

Под влиянием метаболической терапии изменения концентрации ДК у животных со средней устойчивостью к гипоксии были менее выражены, однако достоверно концентрация этого метаболита ПОЛ через 7 суток с момента моделирования патологии была меньше на 20,1% ($p<0,001$), чем в соответствующей группе нелеченных животных на данном этапе наблюдения.

До 14 суток ДИНКС концентрация ДК была на 29,9% меньше ($p<0,001$), чем у нелеченных животных, а на этапе наблюдения 30 суток ДИНКС концентрация ДК была меньше на 15,1% ($p<0,001$), чем у нелеченных животных со средней устойчивостью к гипоксии на аналогичном этапе развития кардиосклеротического процесса.

У высокоустойчивых к гипоксии животных проведение терапии триметазидином способствовало менее выраженным изменениям концентрации ДК в гомогенате ткани миокарда при развитии патологии, чем у животных, не получавших препарата для коррекции. Через 7 суток с момента моделирования патологии концентрации ДК в миокарде животных данной группы были меньше на 10,2% ($p<0,01$), чем у нелеченных животных. На этапе наблюдения 14 суток отличие от нелеченных составляло 5,3% ($p<0,05$), а на 30 суток ДИНКС – 8,3% ($p<0,001$) относительно соответствующего показателя животных, не получавших препарат для коррекции.

Положительное влияние триметазидина на динамику концентрации МДА в гомогенате ткани миокарда крыс с разной врожденной устойчивостью к гипоксии при развитии диффузного ишемически-некротического кардиосклероза подтвердило наличие высокой активности данного препарата по уменьшению образования в миокарде продуктов гидропероксидов липидов. В группе животных с низкой устойчивостью к гипоксии на этапе наблюдения 7 суток ДИНКС на фоне триметазидина концентрация МДА была на 33,7% меньше ($p<0,001$) (рис. 2), чем в соответствующей группе нелеченных животных.

К следующим этапам наблюдения – 14 и 30 суток ДИНКС, этот показатель, несмотря на введение препарата для коррекции, продолжал нарастать, однако менее стремительно, чем без лечения. К этапу наблюдения 14 суток ДИНКС концентрация МДА была меньше на 31,0% ($p<0,001$), а к этапу наблюдения 30 суток ДИНКС – на 28,9% ($p<0,001$) относительно показателей нелеченных животных на соответствующих этапах наблюдения.

Концентрация МДА у животных со средней устойчивостью к гипоксии была меньше, чем в группе нелеченных животных на 44,8% ($p<0,001$) на этапе наблюдения 7 суток ДИНКС, на 43,3 % ($p<0,001$) – на этапе наблюдения 14 суток ДИНКС, и на 41,1% ($p<0,001$) – на этапе наблюдения 30 суток развития ДИНКС.

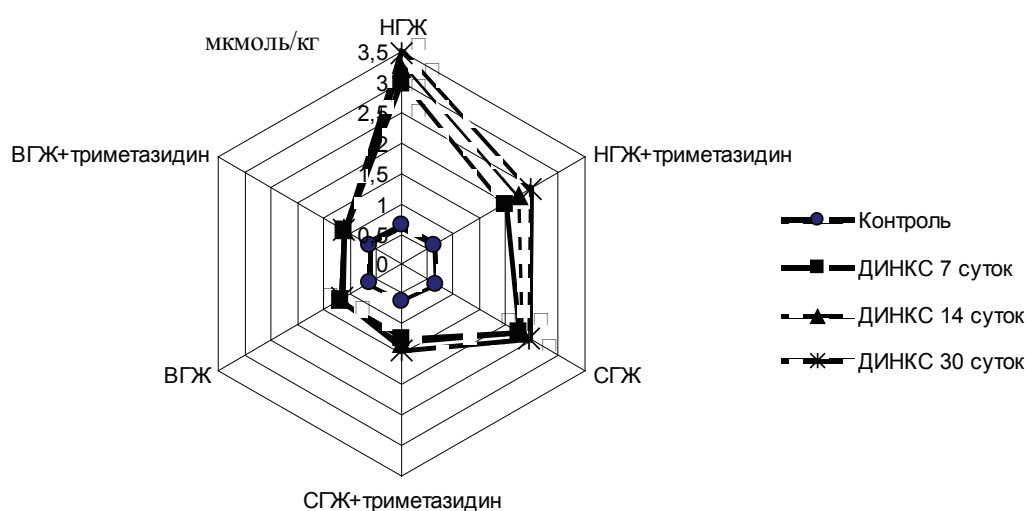


Рисунок 2 – Содержание малонового диальдегида в миокарде крыс с различной устойчивостью к гипоксии при развитии диффузного ишемически-некротического кардиосклероза на фоне триметазидина: * – $p<0,05$ – достоверность различий по отношению к животным, которые получали препарат для коррекции).

У высокоустойчивых к гипоксии животных также наблюдалось увеличение показателя концентрации МДА в гомогенате ткани миокарда, однако эти изменения были менее интенсивными по сравнению с низко- и среднеустойчивыми к гипоксии животными.

Через 7 суток с момента моделирования патологии концентрация МДА у животных данной группы была меньше на 5,8% ($p < 0,05$), чем у нелеченных животных. Отличие от нелеченных животных на этапе развития патологического процесса 14 суток ДИНКС составляло всего 5,2% ($p < 0,05$), а на этапе наблюдения 30 суток ДИНКС концентрация ДК достоверно не отличалась от данного показателя группы животных с высокой устойчивостью к гипоксии, не получавших препарат для коррекции.

Обсуждение

Результаты анализа изменений концентрации ДК и МДА у животных, получавших метаболическую терапию, по сравнению с таковыми у нелеченных животных, показали более выраженный терапевтический эффект у низкоустойчивых к гипоксии животных, несколько меньше – у среднеустойчивых к гипоксии животных и наименьший – у высокоустойчивых к гипоксии животных в разные сроки развития кардиосклеротического процесса. Выявленная закономерность наиболее четко прослеживается в раннем периоде данной патологии. Это указывает на целесообразность раннего применения метаболической терапии и объясняет отсутствие эффекта при применении препарата в поздние сроки, когда фиброз миокарда уже развился. Результаты, полученные в ходе исследования, в некоторой степени объясняют отсутствие положительного эффекта от применения триметазидина у пациентов с сердечной недостаточностью неишемического генеза, полученные в ходе рандомизированного исследования [11]. Прием этого препарата в дозе 35 мг дважды в сутки в течение 6 месяцев не сопровождался улучшением качества жизни этих пациентов, не приводил к уменьшению функционального класса сердечной недостаточности, не способствовал увеличению фракции выброса левого желудочка, а также не изменял характер потребления кислорода миокардом этих пациентов [11].

Экспериментальные данные подтверждают наличие у триметазидина антиоксидантного эффекта. Известно, что триметазидин селективно ингибирует 3-кетоацил КоА-тиололазу – ключевой фермент β -окисления свободных жирных кислот и повышает активность пируватдегидрогеназы – фермента, принимающего участие в окислении глюкозы [3, 4]. В результате происходит метаболическое переключение – снижение использования липидных субстратов для выработки АТФ и увеличение потребления глюкозы [3, 4, 5]. Это способствует уменьшению активности ПОЛ, что тормозит реализацию так называемой «липидной триады» и повреждение биомембран.

Антиоксидантный эффект препарата несколько отличный от других антиоксидантных средств, являющихся своеобразными «ловушками» свободных радикалов. Триметазидин имеет косвенный механизм антиоксидантного действия. Он является результатом снижения активации тех клеток, которые участвуют в образовании свободных радикалов: чаще всего это макрофаги, нейтрофильные гранулоциты, а также эндотелиоциты и клетки, подвергавшиеся воздействию ишемии и реперфузии. В этом кроется еще один очень важный механизм действия метаболической терапии триметазидина, который можно рассматривать как предупредительный [3]. Это позволяет уменьшить проявления феномена постстрессорной ригидности миокарда, повысить резистентность сердца к гипоксии.

Понимание роли оксидативного стресса [2] в патогенезе ДИНКС в зависимости от резистентности организма к гипоксии дают результаты исследований влияния модуляторов гипоксия-индуцированного фактора-1 (HIF-1) [13, 14]. Это имеет важное значение в возникновении патофизиологических изменений гомеостаза в условиях недостатка кислорода, а также ишемии. Активность кардиосклеротического процесса, по нашему мнению, поддерживается хронической гипоксией, которая реализуется через хроническую ишемию ткани миокарда. Механизмы изменения в клетках при гипоксии частично уже изучены. При кратковременной гипоксии реализуются защитные механизмы, способствующие выживанию клеток. Критическую роль в формировании адекватного ответа организма на гипоксию

играет гипоксия-индуцированный фактор (HIF), в первую очередь, его 1 α изоформа (HIF-1 α) [13].

В условиях хронической гипоксии рост уровня HIF-1 α приводит к необратимому повреждению структур миокарда и развитию фиброза. Основными точками воздействия при этом являются: непосредственная регуляция фиброгенеза, контроль эпитеально-мезангиальной трансформации; модуляция процессов воспаления, контроль жизненного цикла клеток. Однако сегодня определено, что спектр реакций при активации HIF-1 α значительно шире и включает изменения в ангиогенезе [12], эритропоэзе, клеточном метаболизме в целом, а также в механизмах регуляции апоптоза. Контроль последнего сложен и зависит от баланса активности про- и антиапоптотических факторов, в котором важную роль играют белки семейства Bcl. К белкам-контроллерам апоптоза относят продукты экспрессии антиапоптотических генов Bcl-xL, которые, предупреждая активацию каспаз, тормозят каскад апоптотического процесса [13, 14].

На экспериментальной модели почечной ишемии-реперфузии [12] подтверждено положительное воздействие триметазидина, которое проявлялось увеличением содержания нитритов и нитратов, гемоксигеназы-1, а также стабилизацией HIF-1 α , что подтверждает наличие у этого препарата противоишемического эффекта.

Среди других «точек приложения» триметазидина получены убедительные данные о снижении им активности электронного митохондриального комплекса II, а также об улучшении работы I митохондриального комплекса. При этом восстанавливается окислительно-восстановительный баланс и митохондриальный мембранный потенциал при экспериментальной сердечной недостаточности [15].

Поскольку активация ПОЛ может вызывать повреждения клеток и мембран внутриклеточных органелл, в частности митохондрий, то уменьшение активности ПОЛ при коррекции триметазидином уменьшает риск апоптоза. Вследствие разрушения митохондрий происходит выход ферментов, нарушения энергообеспечения клетки, а также потеря электронов с образованием большого количества активных форм кислорода и азота с развитием оксидатив-

ного стресса [2]. Замыкается «порочный круг», избежать которого в значительной степени можно путем применения препарата метаболического действия триметазидина. Активность этих процессов зависит от генетически запрограммированных механизмов, что и объясняет разную динамику продуктов ПОЛ в ходе эксперимента на животных с разной устойчивостью к гипоксии при развитии ДИНКС на фоне триметазидина.

Заключение

1. При моделировании диффузного ишемически-некротического кардиосклероза концентрация диеновых конъюгатов и активных продуктов тиобарбитуровой кислоты в миокарде крыс, получающих метаболическую терапию, увеличивается менее интенсивно, чем без коррекции на всех этапах развития патологии.

2. Наиболее выраженный терапевтический эффект наблюдается у низкоустойчивых к гипоксии животных, несколько меньше – у среднеустойчивых к гипоксии животных и наименьший – у высокоустойчивых к гипоксии животных. Выявленная закономерность прослеживается на всех этапах наблюдения, но наиболее выражена в раннем периоде кардиосклеротического процесса. Это указывает на целесообразность раннего применения метаболической терапии и объясняет отсутствие эффекта при применении препарата в поздние сроки, когда фиброз миокарда уже сформирован.

3. Разная эффективность применения метаболической терапии при моделировании кардиосклеротического процесса у животных с различной устойчивостью к гипоксии подтверждает наличие у триметазидина антигипоксического и антиоксидантного эффектов.

Перспективы дальнейших исследований.

В дальнейшем целесообразно исследовать особенности антиоксидантной защиты миокарда на этапах развития ДИНКС при коррекции метаболическими препаратами, изучить закономерности ремоделирования миокарда, развивающегося после ишемии, при коррекции триметазидином. Важно выяснить роль иммунной системы и цитокиновых механизмов в патогенезе ДИНКС на фоне метаболической терапии у животных в зависимости от их устойчивости к гипоксии.

Литература

1. Cardiovascular risk and events in 17 low-, middle-, and high-income countries / S. Yusuf [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2014 Aug. – Vol. 371, N 9. – P. 818–827.
2. Preventive effects of nutritional doses of polyphenolic molecules on cardiac fibrosis associated with metabolic syndrome: involvement of osteopontin and oxidative stress / T. Sutra [et al.] // *Journal of Agricultural and Food Chemistry.* – 2008 Dec. – Vol. 56, N 24. – P. 11683–11687.
3. Мойбенко, А. А. Эндогенные механизмы кардиопротекции как основа патогенетической терапии заболеваний сердца / А. А. Мойбенко, В. Е. Досенко, А. Н. Пархоменко. – Киев : Наукова думка, 2008. – 518 с.
4. Gupta, R. Treatment of stable angina pectoris with trimetazidine modified release in Indian primary-care practice / R. Gupta, J. P. Sawhney, V. S. Narain // *Am. J. Cardiovasc. Drugs.* – 2005. – Vol. 5, N 5. – P. 325–329.
5. Marzilli, M. Efficacy and tolerability of trimetazidine in stable angina: a meta-analysis of randomized, double-blind, controlled trials / M. Marzilli, W. W. Klein // *Coron. Artery Dis.* – 2003 Apr. – Vol. 14, N 2. – P. 171–179.
6. Способ моделирования диффузного кардиосклероза : пат. 66297 Украина : МПК G 09 B 23/28 / М. Р. Хара [и др.] ; заявитель и патентообладатель Тернопольский гос. мед. ун-т им. И. Я. Горбачевского. – № u201108088 ; заявл. 29.06.11 ; опубл. 26.12.11, Бюл. № 24.
7. Меркулов, Г. А. Курс патогистологической техники / Г. А. Меркулов. – Л. : Медицина, 1969. – 422 с.
8. Данченко, О. П. Вплив триметазидину, тіотриазоліну, таурину та убіхінону на гіпохолестеринемічну дію симвастатину у щурів з експериментальною гіперхолестеринемією / О. П. Данченко, О. О. Пентюк // *Фармакологія та лікарська токсикологія.* – 2008. – N 5/6. – С. 63–68.
9. Коробейникова, Э. Н. Модификация определения продуктов ПОЛ в реакции с тиобарбитуровой кислотой / Э. Н. Коробейникова // *Лабораторное дело.* – 1989. – № 7. – С. 8–10.
10. Методы клинических лабораторных исследований / под ред. В. С. Камышникова. – 4-е изд. – М. : МЕДпресс-информ, 2011. – 750 с.
11. Effects of trimetazidine in nonischemic heart failure: a randomized study / J. L. Winter [et al.] // *J. Card. Fail.* – 2014 Mar. – Vol. 20, N 3. – P. 149–154.
12. Effects of trimetazidine on the Akt/eNOS signaling pathway and oxidative stress in an in vivo rat model of renal ischemia-reperfusion / A. Mahfoudh-Boussaid [et al.] // *Ren Fail.* – 2014 Oct. – Vol. 36, N 9. – P. 1436–1442.
13. Gao, W. Femoral artery occlusion increases muscle pressor reflex and expression of hypoxia-inducible factor-1 α in sensory neurons / W. Gao, J. Li // *J. Cardiovasc. Dis.* – 2013 Oct. – Vol. 1, N 2. – P. 34–40.
14. HIF-1 α and HIF-2 α induce angiogenesis and improve muscle energy recovery / H. Niemi [et al.] // *Eur. J. Clin. Invest.* – 2014 Oct. – Vol. 44, N 10. – P. 989–999.
15. Dedkova, E. N. Mitochondria-mediated cardioprotection by trimetazidine in rabbit heart failure / E. N. Dedkova, L. K. Seidlmayer, L. A. Blatter // *J. Mol. Cell. Cardiol.* – 2013 Jun. – Vol. 59. – P. 41–54.

Поступила 10.11.2014 г.

Принята в печать 06.02.2015 г.

Сведения об авторах:

Сатурская А.С. – к.м.н., доцент кафедры патологической физиологии ГВУЗ «Тернопольский государственный медицинский университет имени И.Я. Горбачевского Министерства здравоохранения Украины».

Адрес для корреспонденции: Украина, 46000, г. Тернополь, ул. Чехова, 3, ГВУЗ «Тернопольский государственный медицинский университет им. И.Я. Горбачевского Министерства здравоохранения Украины», кафедра патологической физиологии. E-mail: saturska.gs@gmail.com – Сатурская Анна Степановна.