

УДК 615.214.31 + 615.275.4

DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn501570>

Научная статья



Уридин повышает выносливость и улучшает восстановление работоспособности экспериментальных животных после физической нагрузки

И.Б. Крылова, Е.Н. Селина

Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия

Актуальность. Фармакологическая коррекция метаболических процессов, обеспечивающих увеличение эффективности и длительности выполняемой работы и способствующих скорейшему восстановлению организма после физических нагрузок, является важным компонентом регуляции адаптационных возможностей организма. Ранее нами было установлено, что пиримидиновый нуклеозид уридин проявляет антигипоксические свойства, способен активировать митохондриальные K^+_{ATP} каналы (мито K_{ATP}), нормализует энергетический обмен, снижает интенсивность перекисного окисления липидов, активирует антиоксидантную систему, а также увеличивает содержание гликогена. Можно предположить, что соединение с такими свойствами будет повышать выносливость и способствовать более быстрому восстановлению сил после физических нагрузок.

Цель — изучение влияния уридина на работоспособность экспериментальных животных в тесте вынужденного плавания с утяжелением при физических нагрузках разной интенсивности и на восстановление их работоспособности.

Материалы и методы. Опыты выполнены на крысах-самцах линии Вистар (350–380 г) и самцах белых беспородных мышей (25–30 г). В первой серии экспериментов определяли влияние уридина на работоспособность крыс в тесте вынужденного предельного плавания с утяжелением массой 5, 7 или 10 % от веса животного. Физическую работоспособность оценивали по продолжительности плавания до появления первых признаков утомления и/или времени предельного плавания до гибели. Во второй серии в трехнагрузочном плавательном тесте оценивали влияние уридина на первую фазу процессов восстановления. Мышей с 10 % грузом 3 раза подвергали плавательной пробе, после чего определяли индекс пробы, равный отношению времени выполнения нагрузки 3 к нагрузке 1. Оценивали частоту встречаемости животных с низкой, средней и высокой способностью к восстановлению. Уридин объемом 30 мг/кг или физиологический раствор (контроль) вводили за 30 мин, 5-гидроксидеканоат (5-ГД, блокатор мито K_{ATP} каналов) 5 мг/кг — за 45 мин, мексидол (препарат сравнения) 200 мг/кг — за 50 мин до начала тестирования.

Результаты. Уридин увеличивал продолжительность предельного плавания на 58 и 44 % при 5 и 7 % нагрузке соответственно. При 7 % нагрузке под действием препарата период до появления первых признаков утомления возрастал на 100 %. Эффект уридина, введенного на фоне блокады мито K_{ATP} каналов, снижался на 40 % в случае утомления и на 24 % в случае ПП. В трехнагрузочном плавательном тесте уридин в 1,5 раза увеличивал эффективность восстановления сил, что было сопоставимо с действием мексидола. Препарат в 2,6 раза увеличивал долю животных с высокой способностью к восстановлению. Применение уридина на фоне блокады мито K_{ATP} каналов не приводило к ослаблению его положительного эффекта, а блокада каналов 5-ГД не влияла на способность животных к восстановлению сил.

Заключение. Уридин увеличивает выносливость животных в тесте вынужденного предельного плавания при предъявлении им нагрузок средней интенсивности, повышает способность к восстановлению работоспособности в трехнагрузочном плавательном тесте и увеличивает количество животных с высокой способностью к восстановлению. Механизм его действия реализуется как через активацию мито K_{ATP} каналов, так и, вероятно, через стимуляцию гликогена.

Ключевые слова: уридин; выносливость; восстановление сил; тест вынужденного предельного плавания; физическая нагрузка, мито K_{ATP} каналы.

Как цитировать:

Крылова И.Б., Селина Е.Н. Уридин повышает выносливость и улучшает восстановление работоспособности экспериментальных животных после физической нагрузки // Психофармакология и биологическая наркология. 2023. Т. 14. № 2. С. 97–104. DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn501570>

DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn501570>

Scientific Article

Uridine increases endurance and improves the rehabilitation of experimental animals after physical performance

Irina B. Krylova, Elena N. Selina

Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia

BACKGROUND: The pharmacological correction of metabolic processes, providing an increase in the efficiency and duration of physical performance and contributing to rapid rehabilitation, is an important component of the regulation of adaptation. Previously, we found that the pyrimidine nucleoside uridine exhibits antihypoxic properties, activates mitochondrial K^+_{ATP} channels (mito K_{ATP}), normalizes energy metabolism, reduces lipid peroxidation, activates the antioxidant system, and increases glycogen content. The substance with such properties was assumed to increase endurance and improve recovery after physical performance.

AIM: To examine the effect of uridine on the endurance of experimental animals in the forced swimming test under different intensities of physical performance and their rehabilitation.

MATERIALS AND METHODS: Experiments were performed on male Wistar rats (350–380 g) and male outbred mice (25–30 g). In the first series, the effect of uridine on the rat's endurance was studied in the forced swimming test with a load of 5%, 7%, or 10% of the animal weight. In the second series, the effect of uridine on the first phase of recovery was evaluated in a three-load swimming test. Mice with 10% load were subjected to a swimming test three times, after which the trail index — the ratio of time of the third trail to the first trail — was determined. The frequency of animals with low, medium, and high recovery ability was estimated. Uridine 30 mg/kg or physiological saline (control) was administered 30 min before testing, 5-hydroxidecanoate (5-HD, mito K_{ATP} blocker) 5 mg/kg 45 min before testing, and mexidol (reference drug) 200 mg/kg 50 min before testing.

RESULTS: Uridine increased the critical swimming duration by 58% and 44% at 5% and 7% exercise, respectively, in comparison with control. At 7% load, the drug increased the period before the appearance of the first signs of fatigue by 100%. After the blockade of mito K_{ATP} channels, the effect of uridine decreased by 40% in the presence of fatigue and 24% in critical swimming duration. In the three-load swimming test, uridine increased the trail index by 1.5 times, which was comparable to the effect of mexidol, and increased the number of animals with a high ability to recover by 2.6 times. The use of uridine after mito K_{ATP} channel blockade did not lead to a decrease of its positive effect and the blockade of channels with 5-HD did not affect rehabilitation.

CONCLUSIONS: Uridine increases the endurance of rats with a medium load in the forced swimming test and the rehabilitation of mice in the three-load swimming test. It also increases the number of animals with a high ability to recover after a swimming performance. The mechanism of its effects was realized both through the activation of mito K_{ATP} channels and, probably, the stimulation of glycogenesis.

Keywords: uridine; endurance; rehabilitation; forced swimming test; physical performance; mito K_{ATP} channel.

To cite this article:

Krylova IB, Selina EN. Uridine increases endurance and improves the rehabilitation of experimental animals after physical performance. *Psychopharmacology and biological narcology*. 2023;14(2):97–104. DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn501570>

Received: 17.05.2023

Accepted: 25.05.2023

Published: 30.06.2023

АКТУАЛЬНОСТЬ

Проблема повышения работоспособности, с одной стороны, и восстановления сил после интенсивной физической нагрузки, с другой стороны, существует в различных областях жизнедеятельности человека — трудовой, спортивной, военной и т. д. Поэтому представляет интерес поиск новых возможностей для ее решения, в частности связанных с фармакологической коррекцией метаболических изменений, возникающих при тяжелых физических нагрузках [1]. В основе снижения работоспособности лежит развитие гипоксии, которую называют гипоксией физической нагрузки [2] или физиологической гипоксией [3]. Возникающая при длительной или интенсивной нагрузке кислородная недостаточность ограничивает возможность использования организмом аэробного пути выработки энергии, что приводит к последующей активации анаэробного гликолиза. Из-за быстрого истощения запасов его субстратного обеспечения эта возможность пополнения энергетических ресурсов также становится малоэффективной, в результате развивается утомление и снижается работоспособность. В качестве препаратов недопинговой природы, применяемых для увеличения объема и длительности выполняемой работы, а также для ускорения течения восстановительных процессов могут использоваться антигипоксиканты и антиоксиданты [4].

Ранее нами было установлено, что пиримидиновый нуклеозид уридин, метаболический предшественник УДФ — эндогенного активатора митоK_{АТФ} каналов, проявляет антигипоксические свойства на таких экспериментальных моделях гипоксических состояний, как гипоксическая гипоксия с гиперкапнией и локальная циркуляторная гипоксия (острая ишемия миокарда) [5]. Уридин нормализует энергетический обмен, снижает интенсивность перекисного окисления липидов и активирует антиоксидантную систему в ишемизированном миокарде [6]. На основании данных, полученных при использовании препарата на фоне блокады митоK_{АТФ} каналов, можно предположить, что основным механизмом его действия является активация этих каналов [7]. Она приводит к сохранению морфофункциональной организации митохондрий и таким образом повышает эффективность аэробного компонента (окислительного фосфорилирования) в системе энергообеспечения клеток. Кроме того, в условиях острой ишемии миокарда метаболиты уридина могут участвовать в процессе гликогенеза [8, 9], пополняя запасы гликогена, который играет важную роль как в аэробном, так и анаэробном пути обеспечения мышечной ткани энергией. Можно предположить, что соединение с такими свойствами будет увеличивать работоспособность (выносливость) и улучшать восстановление сил после физических нагрузок.

Цель работы — изучение влияния уридина на выносливость экспериментальных животных в тесте вынужденного предельного плавания с утяжелением при физических нагрузках разной интенсивности и на восстановление их работоспособности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Опыты выполнены на 76 (в каждой группе от 6 до 14 особей) крысах-самцах линии Вистар (350–380 г) и 48 самцах белых беспородных мышей (25–30 г). Животные, полученные из питомника «Рапполово», содержались в стандартных условиях вивария при комнатной температуре 20–22 °С, относительной влажности 60–70 % и при 12-часовом цикле день/ночь со свободным доступом к воде и пище. Эксперименты проводили при соблюдении требований Европейской конвенции «О защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных или иных научных целей» (Страсбург, 1986), в соответствии с этическими принципами, обозначенными в Директиве Европейского парламента и Совета Европейского союза 2010/63/УС от 22.09.2010, при одобрении комиссией по биоэтике ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины».

Экспериментальная работа была выполнена в соответствии с методическими рекомендациями по изучению лекарственных средств, влияющих на физическую работоспособность [10].

Проведено 2 серии экспериментов. В 1-й серии определяли влияние уридина на работоспособность крыс в тесте вынужденного предельного плавания (ПП) с утяжелением. За 15 мин до начала тестирования животным в области основания крестца прикрепляли груз, соответствующий 5, 7 или 10 % от веса животного [1]. Глубина воды в бассейне — 80 см, температура воды — 22 °С.

За 30 мин до погружения в бассейн крысам внутрибрюшинно вводили уридин в дозе 30 мг/кг или физиологический раствор (контрольная группа — КГ). Кроме того, в опыте с 5 % нагрузкой было изучено влияние на работоспособность блокатора митоK_{АТФ} каналов 5-ГД, который вводили за 45 мин до начала эксперимента в дозе 5 мг/кг, и совместного применения 5-ГД и уридина. В последнем случае 5-ГД вводили за 15 мин до уридина. Критерием прекращения исследования являлась гибель животного, а анализируемыми показателями, отражающими физическую работоспособность, — продолжительность плавания до появления первых признаков утомления (до первого нырка) и/или время ПП до гибели.

Во 2-й серии экспериментов использовали трехгрузочный плавательный тест, который является модификацией теста вынужденного плавания и применяется для оценки действия лекарственных средств на первую фазу процессов восстановления (первый час) [10]. Опыт выполнен на самцах белых беспородных мышей весом 25–30 г, разделенных на группы (табл. 1). Животным в область основания крестца прикрепляли груз массой 10 % от их веса и погружали в бассейн с температурой воды 22 °С для выполнения плавательной пробы. Критерием прекращения плавательной нагрузки № 1 являлась неспособность животного к продолжению плавания: погружение на дно бассейна без плавательных движений на 30 с, появление ротационных движений

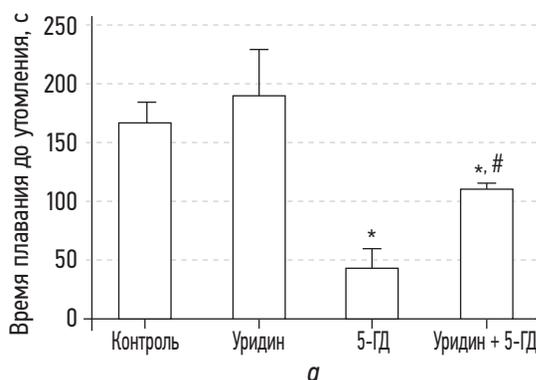
или агональных судорог. После отказа от дальнейшего выполнения нагрузки мышей быстро извлекали из воды и обсушивали. Через 5 мин их повторно погружали в бассейн для выполнения второй плавательной пробы (нагрузка № 2), после которой предоставлялся отдых в течение 45 мин. Далее животные подвергались плавательной пробе в третий раз (нагрузка № 3). Фиксировалась длительность каждой нагрузочной пробы, анализируемым показателем способности к восстановлению сил являлся так называемый индекс пробы (ИП), равный отношению времени выполнения нагрузки № 3 к нагрузке № 1. ИП менее 0,5 характеризует низкую способность к восстановлению, от 0,51 до 0,8 — среднюю и более 0,8 — высокую. Также проводилась оценка частоты встречаемости животных с низкой, средней и высокой способностью к восстановлению. Уридин 30 мг/кг или физиологический раствор (КГ) вводили внутривенно за 30 мин до начала тестирования, 5-ГД 5 мг/кг — за 45 мин (КГ) или за 15 мин до уридина. В качестве препарата сравнения использовали мексидол в дозе 200 мг/кг, который вводили внутривенно за 50 мин до начала тестирования.

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета программ GraphPad Prism 6 (GraphPad Software, США). Сравнение экспериментальных групп проводили с помощью однофакторного дисперсионного анализа ANOVA, *t*-критерия Стьюдента и непараметрического критерия Фишера. Различия между группами считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Данные представлены в виде среднего арифметического и стандартной ошибки ($M \pm SEM$).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Тест вынужденного предельного плавания с утяжелением

В условиях ПП с грузом 5 % период до появления признаков утомления (время первого нырка) у контрольных животных ($n = 6$) составил 170 ± 17 с, а длительность



ПП — 526 ± 37 с (рис. 1). Введение крысам уридина ($n = 11$) в дозе 30 мг/кг не сопровождалось достоверным изменением времени плавания до утомления, которое составило 185 ± 40 с. В то же время продолжительность ПП под действием уридина увеличивалась на 58 % по сравнению с КГ. В этих условиях блокатор миток_{АТФ} каналов 5-ГД ($n = 6$) значительно снижал работоспособность крыс, сокращая время плавания до утомления в 3,9 раза, а время предельного плавания в 2,4 раза по сравнению с КГ (см. рис. 1), что свидетельствует об участии миток_{АТФ} каналов в энергообеспечении выполнения данной физической нагрузки. Эффект уридина, введенного на фоне блокады миток_{АТФ} каналов, снижался на 40 % в случае утомления и на 24 % в случае ПП.

Увеличение нагрузки до 7 % (рис. 2) привело к значительно более быстрому наступлению утомления и снижению выносливости животных. Так, время до первого нырка и время ПП у контрольных животных уменьшалось соответственно в 5,3 и 2,9 раза по сравнению с 5 % нагрузкой. Уридин увеличивал период до появления первых признаков утомления на 100 %. Продолжительность ПП после введения уридина была выше, чем в КГ, на 44 %. Таким образом, при увеличении нагрузки эффективность препарата возросла и проявилась в увеличении не только времени ПП, но и периода до наступления утомления.

Увеличение нагрузки весом до 10 % от массы тела сопровождалось дальнейшим снижением работоспособности животных из КГ и невозможностью четко вычлнить временной период до первого нырка, так как утомление наступало очень быстро. У этих животных уридин не оказывал положительного действия на время ПП.

Трехнагрузочный плавательный тест

Результаты, полученные в этом эксперименте, представлены на рис. 3.

ИП у животных КГ составлял $0,57 \pm 0,04$. При введении животным уридина восстановление сил было более эффективным, о чем свидетельствовало увеличение ИП в 1,5 раза ($0,85 \pm 0,04$; $p < 0,001$ по сравнению с КГ).

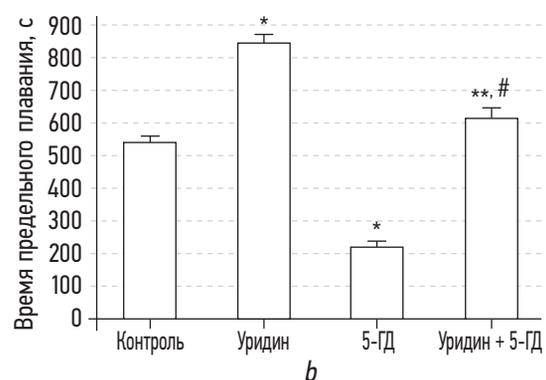


Рис. 1. Влияние уридина на работоспособность крыс в тесте вынужденного предельного плавания с утяжелением 5 %; *a* — время до появления признаков утомления; *b* — время предельного плавания. * $p < 0,05$ по отношению к контрольной группе; ** $p < 0,01$ между группами 5-ГД и уридин + 5-ГД; # $p < 0,05$ между группами уридин и уридин + 5-ГД

Fig. 1. Influence of uridine on the performance of rats in the forced swimming test with a 5% load; *a*, time until fatigue appear; *b*, time of ultimate swimming. * $p < 0.05$ to the control group; ** $p < 0.01$ between 5-HD and uridine + 5-HD groups; # $p < 0.05$ between uridine and uridine + 5-HD groups

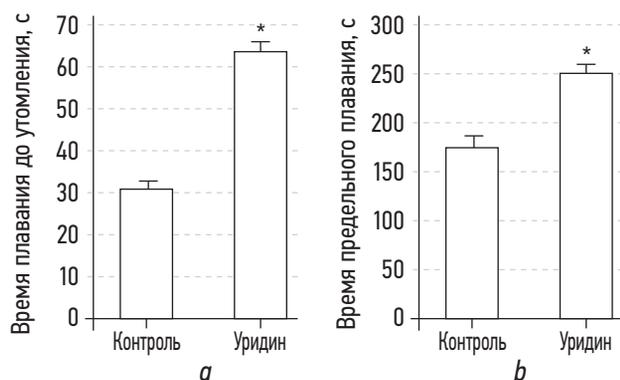


Рис. 2. Влияние уридина на работоспособность крыс в тесте вынужденного предельного плавания с утяжелением 7 %; *a* — время до появления признаков утомления; *b* — время предельного плавания. **p* < 0,05 по отношению к контрольной группе
Fig. 2. Influence of uridine on the performance of rats in the forced swimming test with a 7% load; *a*, time until fatigue appear; *b*, time of ultimate swimming. **p* < 0.05 to the control group

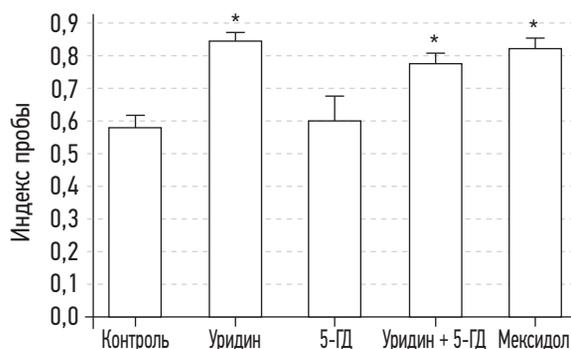


Рис. 3. Влияние уридина на первую фазу восстановления сил у мышей в трехнагрузочном плавательном тесте. **p* < 0,05 по отношению к контрольной группе
Fig. 3. Effect of uridine on the first phase of rehabilitation of mice in the three-load swimming test. **p* < 0.05 to the control group

Таблица 1. Влияние уридина на распределение мышей (%) по группам с низкой, средней и высокой способностью к восстановлению работоспособности

Table 1. Effect of uridine on mouse groups (%) with low, medium, and high ability in the physical performance rehabilitation

Группа	n	Способность к восстановлению работоспособности		
		Низкая	Средняя	Высокая
Контрольная	18	22	45	33
Уридин	7	0* <i>p</i> < 0,0001	14* <i>p</i> < 0,0001	86* <i>p</i> < 0,0001
5-ГД	8	25	37,5	37,5
Уридин + 5-ГД	8	12# <i>p</i> = 0,0004	25*# * <i>p</i> = 0,003 # <i>p</i> = 0,0496	63*# * <i>p</i> < 0,0001 # <i>p</i> = 0,0002
Мексидол	7	29# <i>p</i> < 0,0001	14* <i>p</i> < 0,0001	57*# * <i>p</i> = 0,0006 # <i>p</i> < 0,0001

Примечание: * — достоверность отличий по сравнению с контрольной группой; # — достоверность отличий по сравнению с уридином.

Активность уридина была сопоставима с действием мексидола, который также увеличивал ИП в 1,5 раза (0,82 ± 0,05; *p* < 0,001 по сравнению с КГ). Использование уридина на фоне блокады митоK_{АТФ} каналов не сопровождалось достоверным ослаблением его положительного эффекта (0,78 ± 0,04; *p* > 0,05 по сравнению с уридином), а блокада каналов 5-ГД не влияла на способность животных к восстановлению сил (0,60 ± 0,07; *p* > 0,05 по сравнению с КГ).

Если исследуемый препарат оказывает позитивное влияние на процессы первой фазы восстановления, то он должен не только вызывать достоверное увеличение среднегруппового значения ИП, но и менять структуру встречаемости животных с низкой, средней и высокой способностью к эффективному восстановлению. Полученные результаты демонстрируют выраженное изменение структуры распределения животных по группам с разной способностью к восстановлению под действием уридина (табл. 1).

Уридин в 2,6 раза увеличивал долю животных с высокой способностью к восстановлению и по эффективности превосходил препарат сравнения мексидол. Блокатор митоK_{АТФ} каналов существенно не менял характер распределения животных по группам. Однако предварительная блокада митоK_{АТФ} каналов на 27 % уменьшала позитивное влияние уридина.

ОБСУЖДЕНИЕ

Известно, что величина груза, используемого в тесте предельного плавания, определяет режим физических нагрузок: 5 % от веса животного соответствует умеренному уровню нагрузок средней длительности и рекомендуется к использованию для оценки аэробного компонента работы, 7 % — средний уровень интенсивности нагрузок и 10 % — высокий уровень нагрузок [10].

Анализ результатов, полученных в тесте вынужденного ПП с утяжелением, свидетельствует о том, что уридин увеличивает работоспособность крыс при умеренном и в большей степени при среднем уровне нагрузок. Таким образом, эффект препарата проявляется при доминировании аэробного компонента работы и при аэробно-анаэробной нагрузке. При высоком уровне нагрузки (10 % от веса животного), когда происходит быстрый переход от аэробного к анаэробному пути энергообразования и большую часть времени животное проводит в анаэробных условиях (под водой), увеличения выносливости крыс под действием уридина не наблюдалось. В то же время есть данные о том, что уридин способен увеличивать выносливость крыс с исходно низкой устойчивостью к физической нагрузке при 20 % нагрузке [11]. В данном случае его эффект связывают с активацией митоK_{АТФ} каналов и ускорением транспорта K⁺ в митохондриях. Однако при таких же экспериментальных условиях уридин уменьшал время плавания высокоустойчивых животных. В нашем эксперименте определялась среднегрупповая выносливость и исходная устойчивость животных не учитывалась. Возможно, поэтому мы не наблюдали активности препарата при максимальной нагрузке. При исследовании антигипоксической активности уридина на патологических моделях гипоксии и у животных разного пола также была отмечена зависимость степени защитного эффекта уридина от исходной устойчивости к гипоксии, но усугубление состояния животных под действием препарата отсутствовало [5]. Снижение влияния уридина на длительность физической нагрузки на фоне блокады митоK_{АТФ} каналов говорит о том, что действие вещества частично опосредуется их активацией. Сохранение активности препарата при блокаде митоK_{АТФ} каналов, скорее всего, связано с его способностью интенсифицировать синтез гликогена, который является источником субстратного обеспечения для аэробного и анаэробного путей выработки энергии. Гликоген активно разрушается во время мышечных сокращений, в результате чего генерируется необходимое для выполнения физической работы количество АТФ. У человека при физической нагрузке, в частности спортивной, гликогенолиз обеспечивает 40–50 % продукции АТФ [12, 13]. Доказано, что ключевой фактор работоспособности во время тренировки — это достаточный запас гликогена в мышцах, а его ресинтез напрямую влияет на общее восстановление и работоспособность [14, 15]. Процесс восстановления работоспособности после физической нагрузки также связан прежде всего с восстановлением энергетического потенциала организма и в частности с пополнением запасов гликогена [1]. Ранее нами было показано, что введение уридина сопровождается увеличением содержания гликогена в кардиомиоцитах при острой ишемии миокарда у крыс [16]. Мы также установили, что через 60 мин после введения уридина как интактным животным, так и животным с инфарктом миокарда содержание УДФ и УТФ в миокарде увеличивается более чем в 2 раза [7].

Эти результаты подтверждают возможность включения экзогенного уридина в метаболические превращения с образованием уридиновых нуклеотидов. В свою очередь УТФ, образующийся из уридина, участвует в синтезе УДФ-глюкозы, которая является активированной формой глюкозы и непосредственно включается в реакцию полимеризации, в результате чего происходит наращивание молекулы гликогена [17]. Отсутствие влияния блокатора митоK_{АТФ} каналов и уридина на фоне блокады каналов на величину ИП также говорит о том, что позитивное влияние уридина на восстановление сил связано в большей степени с интенсификацией гликогенолиза.

ВЫВОДЫ

1. В тесте вынужденного предельного плавания уридин увеличивает выносливость крыс при предъявлении им нагрузок средней интенсивности.
2. В трехнагрузочном тесте уридин повышает способность мышей к восстановлению работоспособности и увеличивает в популяции долю животных с высокой способностью к восстановлению.
3. Механизм действия уридина на работоспособность животных частично реализуется через активацию митоK_{АТФ} каналов, а положительное влияние препарата на восстановление сил, вероятно, связано с усилением гликогенолиза.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого автора: Е.Н. Селина — написание статьи, анализ данных; И.Б. Крылова — разработка общей концепции.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Работа выполнена в рамках государственного задания Минобрнауки России FGWG-2022-0004 на 2022–2025 гг. «Поиск молекулярных мишеней для фармакологического воздействия при аддитивных и нейроэндокринных нарушениях и создание новых фармакологически активных веществ, действующих на рецепторы ЦНС».

ADDITIONAL INFORMATION

Authors contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study. The contribution of each author: E.N. Selina — manuscript drafting, writing and pilot data analyses; I.B. Krylova — general concept of paper.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. The work was carried out within the framework of the state task of the Ministry of Education and Science of Russia FGWG-2022-0004 for 2022–2025 “Search of molecular

targets for pharmacological action in addictive and neuroendocrine disorders and the creation of new pharmacologically active substances acting on CNS receptors”.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гридин Л.А., Ихалайнен А.А., Богомолов А.В., и др. Методы исследования и фармакологической коррекции физической работоспособности человека / под ред. И.Б. Ушакова. Москва: Медицина, 2007. 104 с.
2. Шустов Е.Б., Капанадзе Г.Д., Станкова Н.В., и др. Гипоксия физической нагрузки у спортсменов и лабораторных животных // Биомедицина. 2014. № 4. С. 4–16.
3. Li J., Li Y., Atacan M.M., et al. The molecular adaptive responses of skeletal muscle to high-intensity exercise/training and hypoxia // *Antioxidants (Basel)*. 2020. Vol. 9, No. 8. ID656. DOI: 10.3390/antiox9080656
4. Питкевич Э.С., Лосицкий Е.А., Крестьянинова Т.Ю., Деркач И.Н. Фармакологическая коррекция работоспособности в спорте. Методические рекомендации. Витебск: ВГУ имени П.М. Машерова, 2013. 52 с.
5. Крылова И.Б., Сафонова А.Ф., Евдокимова Н.Р. Коррекция гипоксических состояний метаболическими предшественниками эндогенного активатора митохондриальных АТФ-зависимых K⁺каналов // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2018. Т. 16, № 3. С. 25–32. DOI: 10.17816/RCF16325-31
6. Бульон В.В., Крылова И.Б., Селина Е.Н. Кардиопротекция при ишемическом повреждении миокарда. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии* // 2018. Т. 16, № 2. С. 13–17. DOI: 10.17816/RCF16213-17
7. Krylova I.B., Selina E.N., Bulion V.V., et al. Uridine treatment prevents myocardial injury in rat models of acute ischemia and ischemia/ reperfusion by activating the mitochondrial ATP-dependent potassium channel // *Sci Rep*. 2021. Vol. 11, No. 1. ID 16999. DOI: 10.1038/s41598-021-96562-7
8. Bul'on V.V., Krylova I.B., Rodionova O.M., et al. Comparative study of cardioprotective effects of uridine-5'-monophosphate and uridine-5'-triphosphate during the early periods of acute myocardial

- ischemia // *Bull Exp Biol Med*. 2007. Vol. 144, No. 3. P. 322–325. DOI: 10.1007/s10517-007-0323-4
9. Aussedat J. Effect of uridine supply on glycogen resynthesis after ischaemia in the isolated perfused rat heart // *Cardiovasc Res*. 1983. Vol. 17, No. 3. P. 145–151. DOI: 10.1093/cvr/17.3.145
10. Каркищенко Н.Н., Каркищенко В.Н., Шустов Е.Б., и др. Биомедицинское (доклиническое) изучение лекарственных средств, влияющих на физическую работоспособность. Методические рекомендации. Москва: Научный центр биомедицинских технологий ФМБА России, 2017. 134 с.
11. Маньковская И.М., Носарь В.И., Горбачева В.С., и др. Влияние уридина на выносливость животных с разной устойчивостью к физической нагрузке: роль митохондриального АТФ-зависимого калиевого канала // *Биофизика*. 2014. Т. 59, № 5. С. 941–945.
12. Cheatham M.E., Boobis L.H., Brooks S., Williams C. Human muscle metabolism during sprint running // *J Appl Physiol*. 1985. Vol. 61, No. 1. P. 54–60. DOI: 10.1152/jappl.1986.61.1.54
13. Girard O., Mendez-Villanueva A., Bishop D. Repeated-sprint ability-part I: factors contributing to fatigue // *Sports Med*. 2011. Vol. 41, No. 8. P. 673–694. DOI: 10.2165/11590550-000000000-00000
14. Burke L.M., van Loon L.J.C., Hawley J.A. Postexercise muscle glycogen resynthesis in humans // *J Appl Physiol*. 2017. Vol. 122, No. 5. P. 1055–1067. DOI: 10.1152/jappphysiol.00860.2016
15. American College of Sports Medicine. *ACSM's advanced exercise physiology*. 2nd ed. / P.A. Farrell, M. Joyner, V. Caiozzo, editors. Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams and Wilkins, 2012. 719 p.
16. Bul'on V.V., Krylova I.B., Selina E.N., et al. Antiarrhythmic effect of uridine and uridine-5'-monophosphate in acute myocardial ischemia // *Bull Exp Biol Med*. 2014. Vol. 157, No. 6. P. 728–731. DOI: 10.1007/s10517-014-2653-3
17. Katz A. A century of exercise physiology: key concepts in regulation of glycogen metabolism in skeletal muscle // *Eur J Appl Physiol*. 2022. Vol. 122, No. 8. P. 1751–1772. DOI: 10.1007/s00421-022-04935-1

REFERENCES

1. Gridin LA, Ikhalaian AA, Bogomolov AV, et al. *Metody issledovaniya i farmakologicheskoi korrektsii fizicheskoi rabotosposobnosti cheloveka*. Ushakov IB, editor. Moscow: Meditsina, 2007. 104 p. (In Russ.)
2. Shustov EB, Kapanadze GD, Stankova NV, et al. Hypoxia of physical activity at the athletes and laboratory animals. *Biomedicine*. 2014;(4):4–16. (In Russ.)
3. Li J, Li Y, Atacan MM, et al. The molecular adaptive responses of skeletal muscle to high-intensity exercise/training and hypoxia. *Antioxidants (Basel)*. 2020;9(8):656. DOI: 10.3390/antiox9080656
4. Pitkevich EhS, Lositskii EA, Krest'yaninova Tyu, Derkach IN. *Farmakologicheskaya korrektsiya rabotosposobnosti v sporte. Metodicheskie rekomendatsii*. Vitebsk: VGU imeni P.M. Masherova, 2013. 52 p. (In Russ.)
5. Krylova IB, Safonova AF, Evdokimova NR. Correction of hypoxic state by metabolic precursors of endogenous activator of

- mitochondrial ATP-dependent K⁺channels. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2018;16(3):25–32. (In Russ.) DOI: 10.17816/RCF16325-31
6. Bulion VV, Krylova IB, Selina EN. Cardioprotection of ischemic myocardium. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2018;16(2):13–17. (In Russ.) DOI: 10.17816/RCF16213-17
7. Krylova IB, Selina EN, Bulion VV, et al. Uridine treatment prevents myocardial injury in rat models of acute ischemia and ischemia/ reperfusion by activating the mitochondrial ATPdependent potassium channel. *Sci Rep*. 2021;11(1):16999. DOI: 10.1038/s41598-021-96562-7
8. Bul'on VV, Krylova IB, Rodionova OM, et al. Comparative study of cardioprotective effects of uridine-5'-monophosphate and uridine-5'-triphosphate during the early periods of acute myocardial ischemia. *Bull Exp Biol Med*. 2007;144(3):322–325. DOI: 10.1007/s10517-007-0323-4

9. Aussedat J. Effect of uridine supply on glycogen resynthesis after ischaemia in the isolated perfused rat heart. *Cardiovasc Res.* 1983;17(3):145–151. DOI: 10.1093/cvr/17.3.145
10. Karkishchenko NN, Karkishchenko VN, Shustov EB, et al. *Biomeditsinskoe (doklinicheskoe) izuchenie lekarstvennykh sredstv, vliyayushchikh na fizicheskuyu rabotosposobnost'.* Metodicheskie rekomendatsii. Moscow: Nauchnyi tsentr biomeditsinskikh tekhnologii FMBA Rossii, 2017. 134 p. (In Russ.)
11. Mankovskaya IN, Nosar VI, Gonchar OA, et al. The effect of uridine on the endurance of animals with different resistance to physical stress: the role of mitochondrial ATP-dependent potassium channel. *Biophysics.* 2014;59(5):941–945. (In Russ.)
12. Cheetham ME, Boobis LH, Brooks S, Williams C. Human muscle metabolism during sprint running. *J Appl Physiol.* 1985;61(1):54–60. DOI: 10.1152/jappl.1986.61.1.54
13. Girard O, Mendez-Villanueva A, Bishop D. Repeated-sprint ability—part I: factors contributing to fatigue. *Sports Med.* 2011;41(8):673–694. DOI: 10.2165/11590550-000000000-00000
14. Burke LM, van Loon LJC, Hawley JA. Postexercise muscle glycogen resynthesis in humans. *J Appl Physiol.* 2017;122(5):1055–1067. DOI: 10.1152/jappphysiol.00860.2016
15. American College of Sports Medicine. *ACSM's advanced exercise physiology.* 2nd ed. Farrell PA, Joyner M, Caiozzo V, editors. Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams and Wilkins, 2012. 719 p.
16. Bul'on VV, Krylova IB, Selina EN, et al. Antiarrhythmic effect of uridine and uridine-5'-monophosphate in acute myocardial ischemia. *Bull Exp Biol Med.* 2014;157(6):728–731. DOI: 10.1007/s10517-014-2653-3
17. Katz A. A century of exercise physiology: key concepts in regulation of glycogen metabolism in skeletal muscle. *Eur J Appl Physiol.* 2022;122(8):1751–1772. DOI: 10.1007/s00421-022-04935-1

ОБ АВТОРАХ

***Ирина Борисовна Крылова**, канд. биол. наук, старший научный сотрудник, Институт экспериментальной медицины, адрес: Россия, Санкт-Петербург, 197022, ул. Академика Павлова, д. 12; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7079-3152>; eLibrary SPIN 7478-0420; e-mail: irinakrylova@mail.ru

Елена Николаевна Селина, научный сотрудник; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4591-209X>; eLibrary SPIN: 5558-2731; e-mail: selina.elena@mail.ru

AUTHORS' INFO

***Irina B. Krylova**, Cand. Sci. (Biol.), senior researcher, Institute of Experimental Medicine, address: 12 Academician Pavlov str., Saint Petersburg, 197022, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7079-3152>; eLibrary SPIN: 7478-0420; e-mail: irinakrylova@mail.ru

Elena N. Selina, researcher; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4591-209X>; eLibrary SPIN: 5558-2731; e-mail: selina.elena@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author