

# РОЛЬ ПИРУВАТДЕГИДРОГЕНАЗНОГО КОМПЛЕКСА В РАЗВИТИИ ИШЕМИЧЕСКИ-РЕПЕРФУЗИОННОГО СИНДРОМА

К. А. Попов, Я. Е. Денисова, И. М. Быков\*, И. Ю. Цымбалюк, Г. А. Ермакова, А. Г. Завгородняя, А. С. Шевченко

*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, 350063, Россия*

## АННОТАЦИЯ

**Введение.** Одним из ключевых звеньев энергетического метаболизма является пируватдегидрогеназный комплекс (ПДК), на активность которого может быть направлено действие некоторых цитопротекторов. Между тем их роль остается не до конца ясна. Известно, что в опухолевых клетках активация ПДК приводит к инверсии анаэробного гликолиза с усилением генерации свободных радикалов в дыхательной цепи и снижением жизнеспособности. В то же время имеются данные, свидетельствующие об увеличении сопротивляемости нормальных клеток гипоксии и реперфузии.

**Цель исследования** — проанализировать современную информацию о роли ПДК в развитии патобиохимических изменений при ишемически-реперфузионном синдроме и способах метаболической коррекции с использованием средств, способных регулировать активность рассматриваемого мультиферментного комплекса.

**Методы.** Проведен поиск литературных источников в базах данных eLIBRARY и PubMed с выбором статей, опубликованных за последние 10 лет на английском и русском языках, а также включением некоторых классических работ в выбранной области старше 10 лет. Для включения источников литературы рассматривали исследования любого дизайна, отражавшие представления о роли ПДК в развитии патобиохимических изменений при ишемически-реперфузионном поражении разных органов и тканей.

**Результаты.** Литературные данные указывают на снижение активности ПДК в ткани миокарда при инфаркте или сердечной недостаточности, на фоне острой гипоксии снижается активность фермента в скелетных мышцах. Активность ПДК также снижается в условиях хронического стресса и при длительных интенсивных мышечных нагрузках. При этом в ишемическом периоде активность ПДК остается на нормальном уровне, а переход к периоду реперфузии сопровождается резким снижением активности мультиферментного комплекса. Инактивация ПДК, возникающая в данных условиях, может быть реализована путем повреждения активными формами кислорода, а также изменением регуляторного контроля путем фосфорилирования/дефосфорилирования. Ключевая роль ПДК в развитии нарушений энергообмена на фоне ишемически-реперфузионных повреждений позволяет предложить две основные стратегии метаболической коррекции: 1) повышение активности ПДК (активатор — дихлорацетат натрия) или компенсация ее недостатка за счет введения субстратов цикла трикарбоновых кислот (ацетилкарнитин,  $\beta$ -гидроксипутират); 2) защита ПДК от повреждения (антиоксиданты).

**Заключение.** Основой нарушений энергообмена в реперфузионный период является снижение активности ПДК, а модификация его активности является перспективным направлением метаболической профилактики или коррекции ишемически-реперфузионных нарушений.

**Ключевые слова:** пируватдегидрогеназный комплекс, ишемия, реперфузия, гипоксия, реоксигенация, энергетический обмен

**Конфликт интересов:** авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Попов К.А., Денисова Я.Е., Быков И.М., Цымбалюк И.Ю., Ермакова Г.А., Завгородняя А.Г., Шевченко А.С. Роль пируватдегидрогеназного комплекса в развитии ишемически-реперфузионного синдрома. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2022; 29(4): 75–93. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2022-29-4-75-93>

Поступила 15.04.2022

Принята после доработки 03.05.2022

Опубликована 29.08.2022

## THE ROLE OF PYRUVATE DEHYDROGENASE COMPLEX IN THE DEVELOPMENT OF ISCHEMIC-REPERFUSION SYNDROME

Konstantin A. Popov, Yana E. Denisova, Ilya M. Bykov\*, Igor Yu. Tsymbalyuk,  
Galina A. Ermakova, Anna G. Zavgorodnyaya, Alexey S. Shevchenko

*Kuban State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation  
Mitrofana Sedina str. 4, Krasnodar, 350063, Russia*

### ABSTRACT

**Background.** One of the key components of energy metabolism is the pyruvate dehydrogenase complex (PDC), the activity of which can be targeted by some cytoprotectors. However, their role remains unclear. It is known that the activation of the PDC in tumor cells leads to an inversion of anaerobic glycolysis with an increase in the generation of free radicals in the respiratory chain and a decrease in viability. At the same time, there is evidence of increased resistance of normal cells to hypoxia and reperfusion.

**Objectives.** Analysis of current information on the role of PDC in the development of pathologic biochemical changes in ischemic reperfusion syndrome and methods of metabolic correction using agents for regulating the activity of the considered multienzyme complex.

**Methods.** The bibliographical search was carried out across the eLIBRARY and PubMed databases with a selection of articles published over the past 10 years in the English and Russian languages, as well as some parts of fundamental works in the selected field, published more than 10 years. To be selected for bibliographical review, the article can be of any design, reflecting the ideas about the role of PDC in the development of pathologic biochemical changes in ischemic-reperfusion lesions of various organs and tissues.

**Results.** The bibliographical analysis indicates a decrease in the activity of PDC in myocardial tissue during a heart attack or heart failure, the activity of the enzyme in skeletal muscles decreases against the background of acute hypoxia. PDC activity also decreases under chronic stress and extensive muscular exercise. At the same time, the PDC activity remains at the normal level in the ischemic period, and the transition to the reperfusion period is accompanied by a sharp decrease in the activity of the multienzyme complex. The PDC inactivation occurring under these conditions can result from a damage by reactive oxygen species, as well as by regulatory control changes through phosphorylation/dephosphorylation. Assuming the key role of PDC in the development of energy exchange disorders against the ischemic-reperfusion injuries 2 main strategies might be offered for metabolic correction: 1) an increase in the activity of PDC (activator — sodium dichloroacetate) or compensation for its lack with substrates of the tricarboxylic acids (acetylcarnitine,  $\beta$ -hydroxybutyrate); 2) protection of PDC from damage (antioxidants).

**Conclusion.** The basis of energy exchange disorders in the reperfusion period is a decrease in PDC activity, and modification of its activity is a promising direction for metabolic prevention or correction of ischemic-reperfusion injuries.

**Keywords:** pyruvate dehydrogenase complex, ischemia, reperfusion, hypoxia, reoxygenation, energy metabolism.

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

**For citation:** Popov K.A., Denisova Y.E., Bykov I.M., Tsymbalyuk I.Y., Ermakova G.A., Zavgorodnyaya A.G., Shevchenko A.S. The Role of the Pyruvate Dehydrogenase Complex in the Development of Ischemic-Reperfusion Syndrome. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2022; 29(4): 75–93. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2022-29-4-75-93>

Received 15.04.2022

Adopted after revision 03.05.2022

Published 29.08.2022

## ВВЕДЕНИЕ

Ишемически-реперфузионный синдром широко встречается в клинической практике и является основой развития повреждения различных органов при нарушении и восстановлении их кровоснабжения, что имеет место при развитии многих сердечно-сосудистых заболеваний, хирургических заболеваниях, сопровождающихся облитерацией или сдавлением кровеносных сосудов, а также при трансплантации органов. Поэтому существенный интерес вызывают фундаментальные аспекты развития и течения метаболических изменений при реперфузии органа, а также способы профилактики развивающихся нарушений. Одной стороной проблемы является повреждение органа вследствие его ишемии и выброс эндотоксинов в системный кровоток после восстановления кровоснабжения. С другой стороны, резкий приток большого количества кислорода вызывает лавинообразную интенсификацию свободнорадикальных процессов, усугубляющих повреждение органа и эндогенную интоксикацию.

Перспективные способы профилактики ишемически-реперфузионных нарушений связаны с воздействием на энергетический метаболизм с целью увеличения устойчивости клетки к гипоксии и повышению функциональных возможностей антиоксидантной системы. Одним из ключевых звеньев энергетического метаболизма является пируватдегидрогеназный комплекс (ПДК), на активность которого может быть направлено действие некоторых цитопротекторов [1]. Между тем их роль остается не до конца ясна. Так, известно, что в опухолевых клетках активация ПДК приводит к инверсии анаэробного гликолиза с усилением генерации свободных радикалов в дыхательной цепи и снижением жизнеспособности. В то же время имеются данные, свидетельствующие об увеличении сопротивляемости нормальных клеток к гипоксии и реперфузии. Если механизм противоопухолевого действия дихлорацетата натрия (ДХА), активатора ПДК, достаточно подробно изучен, то его цитопротекторные эффекты описаны менее подробно. Также представляется возможным, что эффекты ряда других митохондриальных цитопротекторов связаны с действием на ПДК [2, 3].

**Цель исследования** — проанализировать современную информацию о роли пируватдегидрогеназного комплекса в развитии патобиохимических изменений при ишемически-реперфузионном синдроме и способах метаболической коррекции с использованием средств, способных регулировать активность рассматриваемого мультиферментного комплекса.

## МЕТОДЫ

Проведен поиск литературных источников в базах данных eLIBRARY и PubMed по следующим ключевым словам: «пируватдегидрогеназный комплекс» и «пируватдегидрогеназа», «ишемия», «реперфузия», «гипоксия», «реоксигенация», «pyruvate dehydrogenase complex», «ischemia», «reperfusion», «hypoxia», «reoxygenation» с выбором статей, опубликованных за последние 10 лет на английском и русском языках, а также включением некоторых классических работ в выбранной области старше 10 лет. Для включения в анализ рассматривали экспериментальные и клинические исследования любого дизайна, отражавшие современные представления о роли ПДК в развитии патобиохимических изменений при ишемически-реперфузионном поражении разных органов и тканей, включая церебральную ишемию, инфаркт миокарда, сердечную недостаточность, ишемию-реперфузию почек, интенсивные мышечные нагрузки, реперфузионное повреждение глюкозой после гипогликемии и др. При выборе публикаций предпочтение отдавали статьям, опубликованным с рецензируемых изданий, имеющих высокий импакт-фактор.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

### Структура и функции пируватдегидрогеназного комплекса

ПДК локализован в матриксе митохондрий, где катализирует необратимую реакцию окислительного декарбоксилирования пирувата с образованием ацетил-КоА, обеспечивая связь цикла Кребса, а затем окислительного фосфорилирования и синтеза АТФ с гликолизом, глюконеогенезом, метаболизмом липидов, кетонов и аминокислот. Кроме того, в этой реакции восстанавливается молекула никотинамидадениндинуклеотида

(НАД), которая далее используется в цепи переноса электронов на внутренней мембране митохондрий для генерации электрохимического потенциала и АТФ. От активности данного мультиферментного комплекса зависит переход от анаэробного окисления глюкозы к многократно более выгодному аэробному [4, 5].

ПДК представляет собой мультиферментный комплекс с молекулярной массой 9,5 МДа, включающий субъединицы трех ферментов: пируватдегидрогеназы ( $E_1$ , ПДГ), дигидролипоилтрансацилазы ( $E_2$ ), дигидролипоилдегидрогеназы ( $E_3$ ) и одного структурного белка (белок, связывающий  $E_3$  и два регуляторных фермента: киназу и фосфатазу) [6]. Также для функционирования ПДК требуется наличие пяти коферментов: никотинамидадениндинуклеотид ( $НАД^+$ ), тиаминпирозинфосфат (ТПФ), липоевая кислота (ЛК), коэнзим А и флавинадениндинуклеотид (ФАД). Пируватдегидрогеназа ( $E_1$ ) представляет собой гетеротетрамер, содержащий две  $\alpha$ - и две  $\beta$ -субъединицы с молекулярной массой 41 и 36 кДа соответственно (ПДГА<sub>1</sub>, ПДГВ<sub>2</sub>). В состав ПДК входит около 30 копий  $E_1$ , 60 копий 74-кДа субъединицы  $E_2$  и 6 копий  $E_3$ . Дигидролипоилдегидрогеназа ( $E_3$ ) с молекулярной массой 55 кДа также обнаружена в составе  $\alpha$ -кетоглутаратдегидрогеназного комплекса, катализирующего одну из стадий цикла трикарбоновых кислот (окислительное декарбоксилирование  $\alpha$ -кетоглутарата с образованием сукцинил-КоА).

Ключевое значение ПДК в распределении энергетического потока при анаэробных и аэробных процессах требует наличия механизмов регуляции активности мультиферментного комплекса. Активность ПДК зависит от концентрации  $Ca^{2+}$ ,  $Mg^{2+}$ , соотношения АТФ/АДФ и регулируется путем фосфорилирования/дефосфорилирования по остаткам тирозина или серина. Ацетилирование, сукцилирование или деградация белка могут также изменять общую активность ПДК в ответ на разные сигналы [7]. Одним из способов регуляции является ингибирование по принципу отрицательной обратной связи конечными продуктами — ацетил-КоА и НАДН [8]. Регуляторные ферменты — киназа пируватдегидрогеназы и фосфатаза пируватдегидрогеназы обеспечивают фосфорилирование и дефосфорилирование субъединицы  $E_1\alpha$ , ингибируя или активируя весь комплекс соответственно. Фосфорилированию подвергаются остатки серина в  $\alpha$ -субъединице ПДГ в положениях 232, 293 или 300. Причем для инактивации фермента достаточно модификации одного из перечисленных аминокислотных остатков.

Описаны 4 изофермента киназы ПДГ (КПДГ), которые отличаются по тканеспецифической

экспрессии. КПДГ1 экспрессируется в сердце, островковых клетках поджелудочной железы и мышцах, КПДГ2 — наиболее распространенный изофермент в головном мозге, КПДГ3 в небольших количествах обнаруживается в яичках и почках, КПДГ4 экспрессируется в сердце, скелетных мышцах, печени и головном мозге [9]. Все киназы активируются при увеличении соотношений ацетил-КоА/КоА и НАДН/НАД<sup>+</sup>. Однако между этими четырьмя КПДГ возникает определенная перекрестная чувствительность: КПДГ1 наиболее чувствительна к низкой концентрации кислорода, КПДГ2 чувствительна к высокой концентрации НАДН и высокому соотношению ацетил-КоА/КоА, КПДГ3 чувствительна к высокой концентрации АТФ и КПДГ4 в большей степени реагирует на лишение питательных веществ. КПДГ 2, 3 и 4 напрямую регулируются PPAR, что подчеркивает их важную роль в метаболическом контроле [10, 11]. В свою очередь, экспрессия гена PDK1 (КПДГ1) напрямую активируется HIF1 $\alpha$  в ответ на низкий уровень кислорода. В то время как каждая из киназ ПДГ реагирует на определенные факторы окружающей среды, дефосфорилирование и активация ПДГ с помощью фосфатазы неспецифичны. Некоторые изоформы ПДГ-фосфатазы стимулируются ионами  $Ca^{2+}$ , как и ферменты цикла Кребса,  $\alpha$ -кетоглутаратдегидрогеназа и изоцитратдегидрогеназа. Инактивация киназ ПДГ происходит при увеличении уровня АДФ в матриксе митохондрий или при введении экзогенного дихлорацетата натрия [12]. Кроме того, активность ПДК зависит от функции митохондриального гетеродимерного белка — переносчика пирувата (MPC1, MPC2). Таким образом, регуляция ПДК происходит на нескольких уровнях, включая регуляцию транскрипции, аллостерическую регуляцию и модуляцию обратной связи от доступности метаболического субстрата.

Недавно было показано, что ПДГ локализуется не только в митохондриях, но и в ядре, хотя его функции остаются не до конца ясными. ПДГ активна как фермент в ядре, но неясно, как такой большой комплекс транслоцируется в ядро или как его активность контролируется. Ядерная ПДГ индуцирует ацетилирование гистона H3 и участвует в экспрессии генов. Потенциально функцией может быть перераспределение ацетил-КоА между ядром (для регуляции экспрессии генов) и митохондриями (для выработки энергии) в зависимости от типа клетки [13–15].

Сложная структурная организация, участие множества коферментов, наличие тонких механизмов регуляции делают ПДК легкой мишенью для повреждения разными факторами при пато-

логических состояниях, в том числе при ишемии-реперфузии.

### **Участие пируватдегидрогеназного комплекса в метаболизме при ишемии-реперфузии**

Основное повреждающее действие ишемического фактора связано с развитием гипознергетического состояния и окислительного стресса, усиливающегося в реперфузионный период. Активность ПДК в ишемизированной ткани остается на нормальном уровне или несколько ниже, чем в интактной ткани. При этом переход к периоду после восстановления кровотока сопровождается резким снижением активности анализируемого мультиферментного комплекса. Определено снижение активности ПДК при инфаркте миокарда или сердечной недостаточности [16, 17], а на фоне острой гипоксии снижается активность ПДК в скелетных мышцах [18, 19]. Активность ПДК также снижается в условиях хронического стресса и при длительных интенсивных мышечных нагрузках [20]. С этим связано снижение способности использования глюкозы, несмотря на увеличение напряжения кислорода и целесообразности восстановления аэробных энергетических процессов. На фоне снижения активности использования глюкозы усиливается энергопродукция за счет окисления альтернативных топливных субстратов: глутамата,  $\gamma$ -аминомасляной кислоты, глутамина и др. В условиях реперфузии нарушается продукция НАДН, но не его использование в дыхательной цепи, компоненты которой находятся в гиперокисленном состоянии. Это указывает на то, что основной дефект энергообмена локализован функционально перед дыхательной цепью митохондрий, где как раз располагается ПДК. Эффект подавления окисления глюкозы, в частности в постишемической нервной ткани, развивается и сохраняется в течение нескольких часов после восстановления кровотока [21].

В чем может заключаться биологический смысл снижения активности ПДК? В условиях гипоксии снижается активность IV комплекса дыхательной цепи митохондрий и в этих условиях основным источником продукции АФК становится I комплекс, субстратом которого является НАДН. Поэтому снижение активности ПДК и продукции НАДН может обеспечить ограничение развития и прогрессирования окислительного стресса при ишемически-реперфузионном синдроме [22]. При этом основную роль по энергообеспечению клетки берет на себя сукцинатзависимая энергопродукция, что подтверждается высокой эффективностью введения препаратов экзогенной янтарной кислоты как митохондриальных цитопротекторов.

Интересным обнаружением является увеличение активности ПДК в терминальной стадии сердечной недостаточности человека. Этому способствует увеличение экспрессии компонентов ПДК, особенно субъединицы E1 $\alpha$ , и снижение экспрессии КПДГ4, что ограничивает инактивацию ПДГ. Такие адаптационные изменения позволяют значительно поврежденному левому желудочку использовать глюкозозависимую выработку энергии на фоне ограничений по использованию не только топливных молекул, но и кислорода [23].

Тем не менее данная работа относится не к анализу изменений активности и экспрессии ПДК в момент ишемии-реперфузии и в относительно ранние сроки после восстановления кровотока, а показывает возможности перестройки метаболизма в отдаленной перспективе разрешения поздних осложнений ишемически-реперфузионного повреждения разных органов. Также было показано, что нарушение функции ПДК является частью ранней клеточной реакции на гипоксию, при этом функция ПДК возвращается к норме при хронической гипоксии [3]. При этом хроническая гипоксия повышает чувствительность к последующей острой гипоксии, однако этому может противодействовать активация ПДК, например дихлорацетатом натрия. Это предполагает, что активация ПДК может иметь терапевтический потенциал при сердечных заболеваниях с гипоксическим компонентом.

Одним из возможных объяснений снижения активности окисления глюкозы в условиях развития ишемически-реперфузионного синдрома является снижение активности ПДК. Большое количество экспериментальных данных указывает на то, что даже кратковременная ишемия головного мозга крыс приводит к снижению активности ПДК, что проявляется начиная с 30-й минуты реперфузии и продолжается в течение суток, тогда как непосредственно после ишемии изменений не наблюдается. Данные изменения с низкой вероятностью связаны со снижением концентрации коферментов или субстрата ПДК, так как определение активности фермента проводится в условиях создания избытка данных реагентов.

Еще одним эффектом после ишемии-реперфузии является снижение иммунореактивности ПДК. Наиболее вероятным объяснением нарушений работы ПДК является сайт-специфическое окисление белков — компонентов мультиферментного комплекса. Почечные канальцы, подвергшиеся атрофии после ишемически-реперфузионного повреждения, даже на 7-е сутки после эксперимента также демонстрируют

снижение активности митохондриального ПДК, окислительного фосфорилирования, а также усиление гликолиза [24, 25]. Эти данные были получены в том числе с помощью МРТ с гиперполяризованным углеродом  $^{13}\text{C}$  путем мониторинга образования бикарбоната из пирувата, который может использоваться для неинвазивной оценки измененной окислительно-восстановительной способности ткани и активности митохондриальной ПДГ после ишемически-реперфузионного повреждения *in vivo*.

Снижение в этих экспериментальных условиях активности ПДГ авторы связывают с фосфорилированием киназой ПДГ, индуцируемой гипоксической активацией HIF1. Аналогичным методом, основанным на мониторинге скорости образования  $[1-^{13}\text{C}]$  лактата и  $[^{13}\text{C}]$  бикарбоната из гиперполяризованного  $[1-^{13}\text{C}]$  пирувата, было косвенно показано увеличение соотношения активности ЛДГ/ПДГ после ишемического инсульта, возвращающееся к нормальному значению через 1,5 часа реперфузии [26]. Обнаруживается высокая чувствительность ПДК к травматическим повреждениям головного мозга. Показано, что моделирование черепно-мозговой травмы сбрасыванием груза массой 450 г на крыс с высоты 1 м приводит к временному снижению, за которым следует значительное увеличение экспрессии генов ПДК. Усиление травматического воздействия за счет сбрасывания груза с 2-х метров сопровождается стойким подавлением активности ПДК [27].

Ишемически-реперфузионный синдром включает в себя не только нарушение оксигенации тканей, но также ограничение доставки питательных субстратов и удаления токсических продуктов метаболизма. Интересно, что существенные колебания некоторых субстратов также могут быть ответственны за интенсификацию повреждения ткани после восстановления кровотока. Так, известно реперфузионное повреждение глюкозой после гипогликемии [9, 28]. Это повреждение характеризуется интенсификацией образования активных форм кислорода (АФК) и азота, разрушением гематоэнцефалического барьера, активацией микроглии, связанной с воспалением [29]. Считается, что активация КПДГ и ингибирование ПДГ в этих условиях блокирует поступление пирувата в цикл трикарбонных кислот в митохондриях, что приводит к снижению образования АТФ и вызывает гибель нейронов при гипогликемии [9]. Неясно, как именно увеличивается активность КПДГ при гипогликемии/реперфузии глюкозы, но предполагается, что этот сигнальный путь может генерироваться гипогликемическим инсультом внутри митохон-

дрий. При этом активация ПДК путем введения экзогенного дихлорацетата натрия (100 мг/кг в/в 2 суток подряд) снижает гибель нейронов после гипогликемии.

В условиях гипоксии также подавляется активность ядерного ПДК. Истощение фактора HIF-1 $\alpha$  частично восстанавливало ядерный уровень комплекса ПДГ. Кроме того, снижение ядерной активности ПДГ приводило к уменьшению ацетилирования гистона H3, изменяя профиль экспрессии генов в клетках, подвергшихся длительной гипоксии. Эти данные указывают на то, что ядерный комплекс ПДГ также ингибируется в условиях длительной гипоксии и контролирует экспрессию генов [30].

Одним из подтверждений ключевой роли повреждения ПДК в снижении окисления глюкозы является нейропротекторное действие ацетилкарнитина (100 мг/кг) при введении после остановки сердца. Действие ацетилкарнитина сопровождается снижением уровня лактата в ткани головного мозга и уменьшением клинических проявлений неврологических нарушений. Ацетилкарнитин за счет активной работы ацетилкарнитин-КоА-трансферазы переносится в матрикс митохондрий нервных клеток, вступает в цикл трикарбонных кислот и обеспечивает образование энергии [31, 32]. Это позволяет нивелировать недостаток пирувата после ишемически-реперфузионного повреждения нервной ткани. Косвенным механизмом действия ацетилкарнитина может являться его антиоксидантный эффект, обеспечивающий защиту ПДК от окисления, что также может способствовать снижению уровня лактатацидоза и образованию энергии. Высокая противоишемическая эффективность ацетилкарнитина также указывает, что основной дефект энергообмена локализован не в цикле трикарбонных кислот, иначе его использование было бы невозможно.

### Молекулярные механизмы инактивации пируватдегидрогеназного комплекса

Инактивация ПДК, возникающая при ишемически-реперфузионном синдроме, может быть реализована несколькими механизмами. Одной из наиболее простых причин является истощение клеточного пула коферментов ПДК, прежде всего ТПФ и ЛК. Существует механизм, удаляющий ЛК из активного центра ферментов за счет действия фермента липоамидазы. Роль такого фермента выполняет НАД-зависимая гистондеацетилаза/АДФ-рибозилтрансфераза SIRT4, инактивирующая ПДК путем удаления ЛК из активного центра  $E_2$  [33, 34]. Интересно, что это механизм может быть необратимым вследствие

отсутствия синтеза ЛК в организме человека. В таком случае единственной возможностью является введение экзогенного препарата ЛК [35]. Еще одним механизмом может быть уменьшение оттока  $Ca^{2+}$  из саркоплазматического ретикула [36]. Высокий уровень ионов  $Ca^{2+}$  в саркоплазме необходим для активации фосфатаз, которые дефосфорилируют и активируют ПДГ. Кроме того, белковые субъединицы также могут быть прямыми мишенями окислительного стресса. Окислительный стресс и интенсификация продукции АФК играют ключевую роль в патогенезе ишемически-реперфузионного синдрома. Показано, что непосредственное действие активных форм кислорода и азота является причиной снижения активности ПДГ [37, 38]. При этом инактивация ПДК не только ограничивает нормальную продукцию АТФ, но еще больше увеличивает образование АФК в условиях реперфузии. В реперфузионный период приток большого количества глюкозы на фоне снижения активности ПДК переключает ее метаболизм на пентозофосфатный путь, в результате чего глюкозо-6-фосфат используется для образования увеличенного количества НАДФН, который НАДФН-оксидаза использует для генерации избыточных АФК [39, 40]. Интенсификация генерации АФК усиливает окислительное повреждение белков, липидов, нуклеиновых кислот и других клеточных мишеней. Наиболее чувствителен ПДК к действию таких оксидантов, как гидроксильные радикалы ( $OH\cdot$ ), пероксинитрит ( $ONOO\cdot$ ), супероксидный анион-радикал. Повреждение ПДК в системе, генерирующей один из перечисленных радикалов (ксантинооксидаза/гипоксантин, реактив Фентона), подтверждено экспериментально *in vitro* [41]. Усиление свободнорадикальных процессов в реперфузионный период хорошо согласуется с данными, свидетельствующими о значительной потере активности ПДК именно после восстановления кровотока в ишемизированной ткани головного мозга [42]. Показана зависимость снижения активности ПДК от напряжения кислорода в перфузате, подаваемом к ткани после восстановления кровотока. Повышение уровня 3-нитротирозина, биомаркера нитрозативного стресса, связано со снижением активности ПДГ в гиппокампе животных, подвергшихся ишемии-реперфузии головного мозга [43]. Еще одним интересным наблюдением является то, что альфа-кетоглутаратдегидрогеназный комплекс, структурно схожий с ПДК, менее чувствителен к действию АФК. Это также подтверждает и инактивацию ПДК путем окислительных модификаций, и ключевую роль данного мультиферментного комплекса в развитии нарушений энергообмена, функционально локализованных

перед митохондриальной цепью переноса электронов. Из всех компонентов ПДК наиболее чувствительна к действию АФК именно ПДГ ( $E_1$ ), поскольку ее оксидативная инактивация не зависит от фосфорилирования/дефосфорилирования.

Таким образом, митохондрии являются как основными источниками АФК, так и основной мишенью окислительного повреждения, при этом ПДК является одним из основных компонентов митохондрий, чувствительных к свободнорадикальной инактивации.

Другим механизмом нарушений работы ПДК в условиях ишемии-реперфузии может быть изменение регуляторного контроля мультиферментного комплекса с помощью киназы и фосфатазы ПДГ. Как уже было указано, известны четыре изофермента киназы ПДГ (КПДГ 1–4) и два изофермента фосфатазы ПДГ (ФПДГ 1–2). КПДГ2 и ФПДГ1 наиболее интенсивно экспрессируются в головном мозге крыс. Нарушение работы ФПДГ может являться одним из механизмов снижения активности ПДК в условиях ишемически-реперфузионного синдрома, поскольку фосфатаза отвечает за его активацию путем дефосфорилирования. Действительно, было показано, что на фоне черепно-мозговых травм определяется повышенный уровень экспрессии КПДГ2 и снижение экспрессии ФПДГ1, что может поддерживать ПДГ в фосфорилированном состоянии, способствуя нарушению окислительного метаболизма глюкозы [44]. При этом предположение о том, что дефицит экспрессии ФПДГ может быть причиной низкой активности ПДК в условиях ишемии-реперфузии, не находит экспериментальных подтверждений.

КПДГ, наоборот, усиливает фосфорилирование ПДГ, что приводит к его инактивации. Это также может быть одним из возможных механизмов снижения активности ПДК в условиях ишемии-реперфузии [45]. Смещает регуляцию активности ПДК в сторону преобладания киназной реакции увеличение соотношения АТФ/АДФ, НАДН/НАД<sup>+</sup>, ацетил-КоА/КоА, снижение концентрации пирувата [8]. Установлены факты специфического взаимодействия КПДГ2 и дельта-изоформы протеинкиназы С ( $\delta$ РКС), приводящего к активации КПДГ2. Редокс-зависимая транслокация  $\delta$ РКС в митохондрии при реперфузии связана с активацией КПДГ2 и ингибированием ПДК. Предварительное введение ингибитора  $\delta$ РКС предотвращает транслокацию  $\delta$ РКС и приводит к практически полному восстановлению активности ПДК [46].

Другим способом ингибирования ПДК, опосредованного КПДГ, может быть повышенная

экспрессия фактора, индуцируемого гипоксией 1-альфа (HIF-1 $\alpha$ ). HIF-1 $\alpha$  индуцирует транскрипцию генов, связанных с метаболизмом глюкозы, в том числе белков ПДК. КПДГ1, КПДГ3 и КПДГ4 являются прямыми генами-мишенями HIF-1, действие которых направлено на снижение митохондриального окисления пирувата и потребления кислорода [47]. Гинзенозид Rb1 (тритерпеноидный сапонин, выделенный из женьшеня) и триметазидин (ингибитор  $\beta$ -окисления жирных кислот) предотвращали гипоксическое накопление сукцината в кардиомиоцитах и повышали активность ПДГ, блокируя связанную с сукцинатом активацию HIF-1 $\alpha$  и передачу сигналов GPR91. Увеличение активности ПДГ при этом сопровождалось снижением уровня лактатацидоза в сердечной мышце, нормализацией митохондриальной дисфункции и снижением активности апоптоза при ишемии-реперфузии миокарда крыс [48].

Таким образом, повышенная экспрессия HIF1 $\alpha$  может способствовать метаболической дисфункции, наблюдаемой при ишемическом инсульте, посредством КПДГ-опосредованной модуляции ПДК [49].

#### **Возможности коррекции ишемически-реперфузионных нарушений путем влияния на активность пируватдегидрогеназного комплекса**

С учетом вышеизложенных положений о ключевой роли ПДК в развитии нарушений энергообмена на фоне ишемически-реперфузионных повреждений можно предположить возможность их метаболической коррекции путем регуляции активности анализируемого мультиферментного комплекса. Можно предложить две основные стратегии метаболической коррекции: 1) повышение активности ПДК или компенсация ее недостатка за счет введения готовых субстратов цикла трикарбоновых кислот (например, ацетилкарнитина); 2) защита ПДК от повреждения во время ишемии и особенно реперфузии.

Активность ПДК можно увеличить путем использования дихлорацетата натрия, механизм действия которого связан с ингибированием киназы ПДГ. Дихлорацетат натрия, являясь структурным аналогом пирувата, присоединяется к сайту связывания пирувата, что приводит к ингибированию изоформ КПДГ в следующем порядке: КПДГ2 > КПДГ1 ~ КПДГ4 >> КПДГ3

[50]. В клинической практике ДХА используется у пациентов с врожденной лактоацидемой, связанной с дефицитом ПДК. Кроме того, имеются данные об эффективности снижения уровня лактата, восстановлению уровня АТФ и фосфокреатина в головном мозге и нейропротективном эффекте ДХА в условиях церебральной ишемии у разных лабораторных животных [51, 52]. На фоне введения ДХА снижается выраженность окислительного стресса, активация микроглии, нарушение гематоэнцефалического барьера и даже гибель нейронов при ишемии, вызванной гипогликемией [9]. В нашей лаборатории показана возможность метаболической профилактики ишемически-реперфузионного повреждения печени путем предварительного внутривенного введения ДХА в дозировке 300 мг/кг [53, 54]. В этих условиях показано не только снижение уровня лактата, но и более низкие уровни маркеров цитолитического синдрома в плазме крови: ЛДГ, АСТ и АЛТ. Механизм противоишемического действия ДХА может быть связан с несколькими факторами: снижение уровня лактатацидоза и реактивация ПДК в реперфузионный период. Другим предположением является возможность усиления образования АФК в ишемический период на фоне гипертрофированности компонентов дыхательной цепи митохондрий и гипоксии. Противоопухольное действие ДХА основано на уничтожении клеток злокачественных новообразований при конверсии преимущественно анаэробного метаболизма на аэробный путь с резкой интенсификацией свободнорадикального окисления. Тем не менее при ишемическом прекодиционировании — одном из наиболее эффективных способов профилактики ишемически-реперфузионного синдрома, АФК рассматриваются в качестве одних из сигнальных частиц, реализующих протективное действие<sup>1</sup> [55]. На наш взгляд, введение ДХА перед сосудистой изоляцией может частично имитировать эффект ишемического прекодиционирования. Клиническое использование ДХА при этом ограничено ввиду его токсичности, сопровождающейся развитием, прежде всего, периферических полинейропатий.

Кроме активатора ПДК интерес вызывает использование его коферментов, прежде всего ТПФ и ЛК<sup>2</sup> [56, 57]. Введение данных препаратов также оказывает протективное действие на моделях церебральной ишемии в экспери-

<sup>1</sup> Маслов Л.Н., Нарыжная Н.В., Подоксенов Ю.К., Прокудина Е.С., Горбунов А.С., Жанг И. Активные формы кислорода — триггеры и медиаторы повышения устойчивости сердца к действию ишемии-реперфузии. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2015; 101(1): 3–24.

<sup>2</sup> Федорко Н.Л. Витаминно-коферментная коррекция активности пируватдегидрогеназного комплекса в органах крыс в онтогенезе. *Вестник Одесского национального университета. Биология*. 2003; 8(1): 28–34.

ментальной практике и известно по результатам клинических исследований. Тем не менее обычно рассматривается прямая антиоксидантная активность ЛК или другие механизмы, но не влияние данных коферментов на реактивацию ПДК в условиях ишемически-реперфузионного синдрома. Между тем известно, что уровень ТПФ в плазме крови отрицательно коррелирует с увеличением содержания молочной кислоты и положительно — с активностью ПДГ [58]. Назначение витамина  $B_1$  или его коферментной формы (ТПФ или кокарбоксилаза) стимулирует аэробные пути метаболизма, предотвращает лактатацидоз, улучшает переносимость длительных физических нагрузок и ускоряет восстановление мышечной ткани после интенсивной работы [58, 59].

Также было показано, что терапевтическая гипотермия ( $32-34\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) улучшает результаты реанимации после остановки сердца в исследованиях на животных и в клинических испытаниях. Механизмы, лежащие в основе защитного действия гипотермии, до конца не изучены, хотя показано, что они связаны с более высоким уровнем активности ПДГ [17].

Обойти дефект ПДК в период реперфузии можно путем введения ацетилкарнитина, направляющего остаток уксусной кислоты непосредственно в цикл трикарбоновых кислот для энергообеспечения клетки. Введение ацетилкарнитина лабораторным животным с церебральной ишемией позволяет добиться снижения уровня лактата и остатков фосфорной кислоты, повышения уровня АТФ и креатинфосфата в ткани головного мозга [31, 32]. Определенную перспективу имеет введение других альтернативных топливных молекул, например  $\beta$ -гидроксипропаната, этанола [60, 61].

Альтернативные механизмы метаболической цитопротекции могут быть основаны на защите ПДК от повреждения во время ишемии и особенно реперфузии. Как было указано выше, ключевым механизмом повреждения ПДК является окислительный стресс, который значительно усиливается при переходе от ишемии к реперфузии, что связано с резким притоком кислорода в ткань. В этих условиях эффективными могут оказаться препараты антиоксидантной направленности действия, противоишемическое действие которых давно известно. Среди таких антиоксидантов следует выделить ЛК, кверцетин, коэнзим  $Q_{10}$ , ресвератрол, мела-

тонин и др.<sup>3</sup> [62–67]. Также заслуживает внимания подход, связанный с контролем транскрипционного фактора Nrf2, участвующего в защите от окислительного стресса [68]. Стимуляция пути Nrf2 сульфорафаном, выделенным из овощей семейства крестоцветных, показала эффективность снижения объема инфаркта головного мозга на экспериментальной модели ишемического инсульта [69]. Предполагают, что ПДК может также относиться к одной из мишеней пути Nrf2, так как у мышей с нокаутом Nrf2 наблюдается снижение активности ПДК и использование глюкозы в энергообмене [70].

Еще одним очевидным способом снижения интенсивности окислительного стресса является ограничение оксигенации ткани в период реперфузии. Хорошо известно, что гипероксическая реперфузия приводит к худшим результатам объема повреждения ишемизированных тканей и даже смертности в сравнении с нормоксической реперфузией. При этом предварительное введение антиоксидантов частично нивелирует негативный эффект гипероксической реперфузии.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сложная структурная организация, наличие механизмов регуляции и исключительная роль ПДК в аэробном энергетическом метаболизме делает этот мультиферментный комплекс уязвимой мишенью при ишемически-реперфузионном повреждении. Основой нарушений энергообмена в реперфузионный период является снижение активности ПДК вследствие окислительных повреждений и изменений регуляторного контроля. Это приводит к увеличению уровня лактата, нарушению использования глюкозы в клетке и прогрессированию гипознергетического состояния. Модификация активности ПДК или защита его от действия повреждающих факторов является перспективным направлением метаболической профилактики или коррекции ишемически-реперфузионных нарушений.

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование выполнено при финансовой поддержке Кубанского научного фонда в рамках научного проекта № Н-21.1/31/21.

## FINANCING SOURCE

The research was carried out with the financial support of the Kuban Science Foundation as part of a scientific project No. H-21.1/31/21.

<sup>3</sup> Янкаускас С.С., Андрианова Н.В., Алиева И.Б., Прусов А.Н., Мацневский Д.Д., Зорова Л.Д., Певзнер И.Б., Савченко Е.С., Пирогов Ю.А., Силачев Д.Н., Плотников Е.Ю., Зоров Д.Б. Дисфункция эндотелия почки при ишемии/реперфузии и ее предотвращение с помощью митохондриально-направленных антиоксидантов. *Биохимия*. 2017; 82(1): 51–63.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Thibodeau A., Geng X., Previch L.E., Ding Y. Pyruvate dehydrogenase complex in cerebral ischemia-reperfusion injury. *Brain. Circ.* 2016; 2(2): 61–66. DOI: 10.4103/2394-8108.186256
- Golias T., Kery M., Radenkovic S., Papandreou I. Microenvironmental control of glucose metabolism in tumors by regulation of pyruvate dehydrogenase. *Int. J. Cancer.* 2019; 144(4): 674–686. DOI: 10.1002/ijc.31812
- Stacpoole P.W. Therapeutic targeting of the pyruvate dehydrogenase complex/pyruvate dehydrogenase kinase (PDC/PDK) axis in cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 2017; 109(11): djx071. DOI: 10.1093/jnci/djx071
- Handzlik M.K., Constantin-Teodosiu D., Greenhaff P.L., Cole M.A. Increasing cardiac pyruvate dehydrogenase flux during chronic hypoxia improves acute hypoxic tolerance. *J. Physiol.* 2018; 596(15): 3357–3369. DOI: 10.1113/JP275357
- Park S., Jeon J.H., Min B.K., Ha C.M., Thoudam T., Park B.Y., Lee I.K. Role of the pyruvate dehydrogenase complex in metabolic remodeling: differential pyruvate dehydrogenase complex functions in metabolism. *Diabetes. Metab. J.* 2018; 42(4): 270–281. DOI: 10.4093/dmj.2018.0101
- Patel M.S., Nemeria N.S., Furey W., Jordan F. The pyruvate dehydrogenase complexes: structure-based function and regulation. *J. Biol. Chem.* 2014; 289(24): 16615–16623. DOI: 10.1074/jbc.R114.563148
- Fukushima A., Alrob O.A., Zhang L., Wagg C.S., Altamimi T., Rawat S., Rebeyka I.M., Kantor P.F., Lopaschuk G.D. Acetylation and succinylation contribute to maturational alterations in energy metabolism in the newborn heart. *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 2016; 311(2): H347–H363. DOI: 10.1152/ajpheart.00900.2015
- Jha M.K., Jeon S., Suk K. Pyruvate Dehydrogenase Kinases in the Nervous System: Their Principal Functions in Neuronal-glia Metabolic Interaction and Neuro-metabolic Disorders. *Curr. Neuropharmacol.* 2012; 10(4): 393–403. DOI: 10.2174/157015912804143586
- Kho A.R., Choi B.Y., Lee S.H., Hong D.K., Jeong J.H., Kang B.S., Kang D.H., Park K.H., Park J.B., Suh S.W. The effects of sodium dichloroacetate on mitochondrial dysfunction and neuronal death following hypoglycemia-induced injury. *Cells.* 2019; 8(5): 405. DOI: 10.3390/cells8050405
- Blum J.I., Bijli K.M., Murphy T.C., Kleinhenz J.M., Hart C.M. Time-dependent PPAR $\gamma$  modulation of HIF-1 $\alpha$  signaling in hypoxic pulmonary artery smooth muscle cells. *Am. J. Med. Sci.* 2016; 352(1): 71–79. DOI: 10.1016/j.amjms.2016.03.019
- Echeverri Ruiz N.P., Mohan V., Wu J., Scott S., Kreamer M., Benej M., Golias T., Papandreou I., Denko N.C. Dynamic regulation of mitochondrial pyruvate metabolism is necessary for orthotopic pancreatic tumor growth. *Cancer Metab.* 2021; 9(1): 39. DOI: 10.1186/s40170-021-00275-4
- Kim D.H., Chauhan S. The role of dichloroacetate in improving acute hypoxic tolerance and cardiac function: translation to failing hearts? *J. Physiol.* 2018; 596(15): 2967–2968. DOI: 10.1113/JP276217
- Astratenkova, I.V., Rogozkin V.A. The role of acetylation/deacetylation of histones and transcription factors in regulating metabolism in skeletal muscles. *Neuroscience and Behavioral Physiology.* 2019; 49(3): 281–288. DOI 10.1007/s11055-019-00730-2
- Chen J., Guccini I., Di Mitri D., Brina D., Revandkar A., Sarti M., Pasquini E., Alajati A., Pinton S., Losa M., Civenni G., Catapano C.V., Sgrignani J., Cavalli A., D'Antuono R., Asara J.M., Morandi A., Chiarugi P., Crotti S., Agostini M., Montopoli M., Masgras I., Rasola A., Garcia-Escudero R., Delaleu N., Rinaldi A., Bertoni F., Bono J., Carracedo A., Alimonti A. Compartmentalized activities of the pyruvate dehydrogenase complex sustain lipogenesis in prostate cancer. *Nat. Genet.* 2018; 50(2): 219–228. DOI: 10.1038/s41588-017-0026-3
- Sutendra G., Kinnaird A., Dromparis P., Paulin R., Stenson T.H., Haromy A., Hashimoto K., Zhang N., Flaim E., Michelakis E.D. A nuclear pyruvate dehydrogenase complex is important for the generation of acetyl-CoA and histone acetylation. *Cell.* 2014; 158(1): 84–97. DOI: 10.1016/j.cell.2014.04.046
- Dodd M.S., Atherton H.J., Carr C.A., Stuckey D.J., West J.A., Griffin J.L., Radda G.K., Clarke K., Heather L.C., Tyler D.J. Impaired in vivo mitochondrial Krebs cycle activity after myocardial infarction assessed using hyperpolarized magnetic resonance spectroscopy. *Circ. Cardiovasc. Imaging.* 2014; 7(6): 895–904. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.114.001857
- Piao L., Fang Y.H., Kubler M.M., Donnino M.W., Sharp W.W. Enhanced pyruvate dehydrogenase activity improves cardiac outcomes in a murine model of cardiac arrest. *PLoS One.* 2017; 12(9): e0185046. DOI: 10.1371/journal.pone.0185046
- Morales-Alamo D, Guerra B, Santana A, Martin-Rincon M, Gelabert-Rebato M, Dorado C., Calbet J.A.L. Skeletal muscle pyruvate dehydrogenase phosphorylation and lactate accumulation during sprint exercise in normoxia and severe acute hypoxia: effects of antioxidants. *Front. Physiol.* 2018; 9: 188. DOI: 10.3389/fphys.2018.00188
- Parolin M.L., Spriet L.L., Hultman E., Hollidge-Horvat M.G., Jones N.L., Heigenhauser G.J. Regulation of glycogen phosphorylase and PDH during exercise in human skeletal muscle during hypoxia. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2000; 278(3): E522–E534. DOI: 10.1152/ajpendo.2000.278.3.E522
- Gudixsen A., Schwartz C.L., Bertholdt L., Joensen E., Knudsen J.G., Pilegaard H. Lack of Skeletal Muscle IL-6 Affects Pyruvate Dehydrogenase Activity at Rest and during Prolonged Exercise. *PLoS One.* 2016; 11(6): e0156460. DOI: 10.1371/journal.pone.0156460

21. Martin E., Rosenthal R.E., Fiskum G. Pyruvate dehydrogenase complex: metabolic link to ischemic brain injury and target of oxidative stress. *J. Neurosci. Res.* 2005; 79(1–2): 240–247. DOI: 10.1002/jnr.20293
22. Чепур С.В., Плужников Н.Н., Чубарь О.В., Фатеев И.В., Бакулина Л.С., Литвиненко И.В. Ширяева А.И. Молочная кислота: динамика представлений о биологии лактата. *Успехи современной биологии.* 2021; 141(3): 227–247. DOI 10.31857/S0042132421030042
23. Sheeran F.L., Angerosa J., Liaw N.Y., Cheung M.M., Pepe S. Adaptations in Protein Expression and Regulated Activity of Pyruvate Dehydrogenase Multienzyme Complex in Human Systolic Heart Failure. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2019; 2019: 4532592. DOI: 10.1155/2019/4532592
24. Lan R., Geng H., Singha P.K., Saikumar P., Bottinger E.P., Weinberg J.M., Venkatachalam M.A. Mitochondrial pathology and glycolytic shift during proximal tubule atrophy after ischemic AKI. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2016; 27(11): 3356–3367. DOI: 10.1681/ASN.2015020177
25. Sharma G., Wu C.Y., Wynn R.M., Gui W., Malloy C.R., Sherry A.D., Chuang D.T., Khemtong C. Real-time hyperpolarized <sup>13</sup>C magnetic resonance detects increased pyruvate oxidation in pyruvate dehydrogenase kinase 2/4-double knockout mouse livers. *Sci. Rep.* 2019; 9(1): 16480. DOI: 10.1038/s41598-019-52952-6
26. Sapir G., Shaul D., Lev-Cohain N., Sosna J., Gomori M.J., Katz-Brull R. LDH and PDH Activities in the Ischemic Brain and the Effect of Reperfusion-An Ex Vivo MR Study in Rat Brain Slices Using Hyperpolarized [<sup>1-13</sup>C]Pyruvate. *Metabolites.* 2021; 11(4): 210. DOI: 10.3390/metabo11040210
27. Lazzarino G., Amorini A.M., Signoretti S., Musumeci G., Lazzarino G., Caruso G., Pastore F.S., Di Pietro V., Tavazzi B., Belli A. Pyruvate Dehydrogenase and Tricarboxylic Acid Cycle Enzymes Are Sensitive Targets of Traumatic Brain Injury Induced Metabolic Derangement. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20(22): 5774. DOI: 10.3390/ijms20225774
28. Suh S.W., Gum E.T., Hamby A.M., Chan P.H., Swanson R.A. Hypoglycemic neuronal death is triggered by glucose reperfusion and activation of neuronal NADPH oxidase. *J. Clin. Invest.* 2007; 117(4): 910–918. DOI: 10.1172/JCI30077
29. Kim J.H., Yoo B.H., Won S.J., Choi B.Y., Lee B.E., Kim I.Y., Kho A., Lee S.H., Sohn M., Suh S.W. Melatonin Reduces Hypoglycemia-Induced Neuronal Death in Rats. *Neuroendocrinology.* 2015; 102(4): 300–310. DOI: 10.1159/000434722
30. Eguchi K., Nakayama K. Prolonged hypoxia decreases nuclear pyruvate dehydrogenase complex and regulates the gene expression. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2019; 520(1): 128–135. DOI: 10.1016/j.bbrc.2019.09.109
31. Jalal F.Y., Böhlke M., Maher T.J. Acetyl-L-carnitine reduces the infarct size and striatal glutamate outflow following focal cerebral ischemia in rats. *Ann. NY Acad. Sci.* 2010; 1199: 95–104. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2009.05351.x
32. Scafidi S., Racz J., Hazelton J., McKenna M.C., Fiskum G. Neuroprotection by acetyl-L-carnitine after traumatic injury to the immature rat brain. *Dev. Neurosci.* 2010; 32(5–6): 480–487. DOI: 10.1159/000323178
33. Mathias R.A., Greco T.M., Oberstein A., Budayeva H.G., Chakrabarti R., Rowland E.A., Kang Y., Shenk T., Cristea I.M. Sirtuin 4 is a lipoamidase regulating pyruvate dehydrogenase complex activity. *Cell.* 2014; 159(7): 1615–1625. DOI: 10.1016/j.cell.2014.11.046
34. Mathias R.A., Greco T.M., Cristea I.M. Identification of Sirtuin4 (SIRT4) Protein Interactions: Uncovering Candidate Acyl-Modified Mitochondrial Substrates and Enzymatic Regulators. *Methods Mol. Biol.* 2016; 1436: 213–239. DOI: 10.1007/978-1-4939-3667-0\_15
35. Petronilho F., Florentino D., Danielski L.G., Vieira L.C., Martins M.M., Vieira A., Bonfante S., Goldim M.P., Vuolo F. Alpha-Lipoic Acid Attenuates Oxidative Damage in Organs After Sepsis. *Inflammation.* 2016; 39(1): 357–365. DOI: 10.1007/s10753-015-0256-4
36. Dulhunty A.F., Wei-LaPierre L., Casarotto M.G., Beard N.A. Core skeletal muscle ryanodine receptor calcium release complex. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2017; 44(1): 3–12. DOI: 10.1111/1440-1681.12676
37. Geng X., Elmadhoun O., Peng C., Ji X., Hafeez A., Liu Z., Du H., Rafols J.A., Ding Y. Ethanol and normobaric oxygen: novel approach in modulating pyruvate dehydrogenase complex after severe transient and permanent ischemic stroke. *Stroke.* 2015; 46(2): 492–499. DOI: 10.1161/STROKEAHA.114.006994
38. Richards E.M., Rosenthal R.E., Kristian T., Fiskum G. Postischemic hyperoxia reduces hippocampal pyruvate dehydrogenase activity. *Free. Radic. Biol. Med.* 2006; 40(11): 1960–1970. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2006.01.022
39. Brennan-Minnella A.M., Won S.J., Swanson R.A. NADPH oxidase-2: linking glucose, acidosis, and excitotoxicity in stroke. *Antioxid. Redox. Signal.* 2015; 22(2): 161–174. DOI: 10.1089/ars.2013.5767
40. Shen J., Rastogi R., Geng X., Ding Y. Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase activation and neuronal death after ischemic stroke. *Neural. Regen. Res.* 2019; 14(6): 948–953. DOI: 10.4103/1673-5374.250568
41. Kalogeris T., Bao Y., Korthuis R.J. Mitochondrial reactive oxygen species: a double edged sword in ischemia/reperfusion vs preconditioning. *Redox. Biol.* 2014; 2: 702–714. DOI: 10.1016/j.redox.2014.05.006
42. Sharma P., Benford B., Li Z.Z., Ling G.S. Role of pyruvate dehydrogenase complex in traumatic brain injury and Measurement of pyruvate dehydrogenase enzyme by dipstick test. *J. Emerg. Trauma. Shock.* 2009; 2(2): 67–72. DOI: 10.4103/0974-2700.50739
43. Radi R. Protein tyrosine nitration: biochemical mechanisms and structural basis of functional effects. *Acc.*

- Chem. Res.* 2013; 46(2): 550–559. DOI: 10.1021/ar300234c
44. Xing G., Ren M., O'Neill J.T., Verma A., Watson W.D. Controlled cortical impact injury and craniotomy result in divergent alterations of pyruvate metabolizing enzymes in rat brain. *Exp. Neurol.* 2012; 234(1): 31–38. DOI: 10.1016/j.expneurol.2011.12.007
45. Hong D.K., Kho A.R., Choi B.Y., Lee S.H., Jeong J.H., Lee S.H., Park K.H., Park J.B., Suh S.W. Combined Treatment With Dichloroacetic Acid and Pyruvate Reduces Hippocampal Neuronal Death After Transient Cerebral Ischemia. *Front. Neurol.* 2018; 9: 137. DOI: 10.3389/fneur.2018.00137
46. Churchill E.N., Murriel C.L., Chen C.H., Mochly-Rosen D., Szweda L.I. Reperfusion-induced translocation of deltaPKC to cardiac mitochondria prevents pyruvate dehydrogenase reactivation. *Circ. Res.* 2005; 97(1): 78–85. DOI: 10.1161/01.RES.0000173896.32522.6e
47. Semenza G.L. Regulation of metabolism by hypoxia-inducible factor 1. *Cold. Spring. Harb. Symp. Quant. Biol.* 2011; 76: 347–353. DOI: 10.1101/sqb.2011.76.010678
48. Li J., Yang Y.L., Li L.Z., Zhang L., Liu Q., Liu K., Li P., Liu B., Qi L.W. Succinate accumulation impairs cardiac pyruvate dehydrogenase activity through GRP91-dependent and independent signaling pathways: Therapeutic effects of ginsenoside Rb1. *Biochim. Biophys. Acta. Mol. Basis. Dis.* 2017; 1863(11): 2835–2847. DOI: 10.1016/j.bbadis.2017.07.017
49. Glushakova L.G., Judge S., Cruz A., Pourang D., Mathews C.E., Stacpoole P.W. Increased superoxide accumulation in pyruvate dehydrogenase complex deficient fibroblasts. *Mol. Genet. Metab.* 2011; 104(3): 255–260. DOI: 10.1016/j.ymgme.2011.07.023
50. Bowker-Kinley M.M., Davis W.I., Wu P., Harris R.A., Popov K.M. Evidence for existence of tissue-specific regulation of the mammalian pyruvate dehydrogenase complex. *Biochem. J.* 1998; 329(Pt1): 191–196. DOI: 10.1042/bj3290191
51. Berendzen K., Theriaque D.W., Shuster J., Stacpoole P.W. Therapeutic potential of dichloroacetate for pyruvate dehydrogenase complex deficiency. *Mitochondrion.* 2006; 6(3): 126–135. DOI: 10.1016/j.mito.2006.04.001
52. Wang P., Chen M., Yang Z., Yu T., Zhu J., Zhou L., Lin J., Fang X., Huang Z., Jiang L., Tang W. Activation of Pyruvate Dehydrogenase Activity by Dichloroacetate Improves Survival and Neurologic Outcomes After Cardiac Arrest in Rats. *Shock.* 2018; 49(6): 704–711. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000971
53. Цымбалюк И.Ю., Мануйлов А.М., Попов К.А., Дьяков О.В. Метаболическая коррекция ишемически-реперфузионного повреждения печени при ее васкулярной эксклюзии в эксперименте. *Вестник экспериментальной и клинической хирургии.* 2017; 10(2): 130–136. DOI: 10.18499/2070-478X-2017-10-2-130-136
54. Цымбалюк И.Ю., Мануйлов А.М., Попов К.А., Басов А.А. Метаболическая коррекция дихлорацетатом натрия ишемически-реперфузионного повреждения при сосудистой изоляции печени в эксперименте. *Новости хирургии.* 2017; 25 (5): 447–453. DOI: 10.18484/2305-0047.2017.5.447
55. Маслов Л.Н., Нарыжная Н.В., Подоксенов Ю.К., Горбунов А.С., Жанг И., Пей Ж.М. Роль брадикинина в механизме ишемического прекодиционирования сердца. Перспективы применения брадикинина в кардиохирургической практике. *Вестник РАМН.* 2015; 70(2): 188–195. DOI: 10.15690/vramn.v70i2.1312
56. Петров С.А., Данилова А.О., Карпов Л.М. Влияние комплексов водорастворимых витаминов на активность некоторых ферментов при диабете. *Буомедицинская химия.* 2014; 60(6): 623–630. DOI: 10.18097/pbmc20146006623
57. Shokri-Mashhadi N., Aliyari A., Hajhashemy Z., Saadat S., Rouhani M.H. Is it time to reconsider the administration of thiamine alone or in combination with vitamin C in critically ill patients? A meta-analysis of clinical trial studies. *J. Intensive. Care.* 2022; 10(1): 8. DOI: 10.1186/s40560-022-00594-8
58. Attaluri P., Castillo A., Edriss H., Nugent K. Thiamine Deficiency: An Important Consideration in Critically Ill Patients. *Am. J. Med. Sci.* 2018; 356(4): 382–390. DOI: 10.1016/j.amjms.2018.06.015
59. Lerner R.K., Pessach I., Rubinstein M., Paret G. Lactic Acidosis as Presenting Symptom of Thiamine Deficiency in Children with Hematologic Malignancy. *J. Pediatr. Intensive. Care.* 2017; 6(2): 132–135. DOI: 10.1055/s-0036-1587325
60. Asmaro K., Fu P., Ding Y. Neuroprotection & mechanism of ethanol in stroke and traumatic brain injury therapy: new prospects for an ancient drug. *Curr. Drug. Targets.* 2013; 14(1): 74–80. DOI: 10.2174/138945013804806505
61. Cai L., Stevenson J., Geng X., Peng C., Ji X., Xin R., Rastogi R., Sy C., Rafols J.A., Ding Y. Combining Normobaric Oxygen with Ethanol or Hypothermia Prevents Brain Damage from Thromboembolic Stroke via PKC-Akt-NOX Modulation. *Mol. Neurobiol.* 2017; 54(2): 1263–1277. DOI: 10.1007/s12035-016-9695-7
62. Boroujeni M.B., Khayat Z.K., Anbari K., Niapour A., Gholami M., Gharravi A.M. Coenzyme Q10 protects skeletal muscle from ischemia-reperfusion through the NF-kappa B pathway. *Perfusion.* 2017; 32(5): 372–377. DOI: 10.1177/0267659116683790
63. Connell B.J., Saleh M., Khan B.V., Saleh T.M. Lipoic acid protects against reperfusion injury in the early stages of cerebral ischemia. *Brain Res.* 2011; 1375: 128–136. DOI: 10.1016/j.brainres.2010.12.045
64. Ding Y., Zhang Y., Zhang W., Shang J., Xie Z., Chen C. Effects of Lipoic Acid on Ischemia-Reperfusion Injury. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2021; 2021: 5093216. DOI: 10.1155/2021/5093216
65. Mohammadrezaei Khorramabadi R., Anbari K., Salahshoor M.R., Alasvand M., Assadollahi V., Ghol-

- ami M. Quercetin postconditioning attenuates gastrocnemius muscle ischemia/reperfusion injury in rats. *J. Cell. Physiol.* 2020; 235(12): 9876–9883. DOI: 10.1002/jcp.29801
66. Sarkaki A., Rashidi M., Ranjbaran M., Asareh Zade-gan Dezfuli A., Shabaninejad Z., Behzad E., Adeli-pour M. Therapeutic Effects of Resveratrol on Ischemia-Reperfusion Injury in the Nervous System. *Neurochem. Res.* 2021; 46(12): 3085–3102. DOI: 10.1007/s11064-021-03412-z
67. Jankauskas S.S., Andrianova N.V., Alieva I.B., Prusov A.N., Matsievsky D.D., Zorova L.D., Pevzner I.B., Savchenko E.S., Pirogov Y.A., Silachev D.N., Plotnikov E.Y., Zorov D.B. Dysfunction of Kidney Endothelium after Ischemia/Reperfusion and Its Prevention by Mitochondria-Targeted Antioxidant. *Biochemistry (Mosc.)*. 2016; 81(12): 1538–1548. DOI: 10.1134/S0006297916120154
68. Ke B., Shen X.D., Zhang Y., Ji H., Gao F., Yue S., Kamo N., Zhai Y., Yamamoto M., Busuttill R.W., Kupiec-Weglinski J.W. KEAP1-NRF2 complex in ischemia-induced hepatocellular damage of mouse liver transplants. *J. Hepatol.* 2013; 59(6): 1200–1207. DOI: 10.1016/j.jhep.2013.07.016
69. Greco T., Fiskum G. Brain mitochondria from rats treated with sulforaphane are resistant to redox-regulated permeability transition. *J. Bioenerg. Biomembr.* 2010; 42(6): 491–749. DOI: 10.1007/s10863-010-9312-9
70. Singh A., Happel C., Manna S.K., Acquaah-Mensah G., Carrerero J., Kumar S., Nasipuri P., Krausz K.W., Wakabayashi N., Dewi R., Boros L.G., Gonzalez F.J., Gabrielson E., Wong K.K., Girnun G., Biswal S. Transcription factor NRF2 regulates miR-1 and miR-206 to drive tumorigenesis. *J. Clin. Invest.* 2013; 123(7): 2921–2934. DOI: 10.1172/JCI66353

## REFERENCES

1. Thibodeau A., Geng X., Previch L.E., Ding Y. Pyruvate dehydrogenase complex in cerebral ischemia-reperfusion injury. *Brain. Circ.* 2016; 2(2): 61–66. DOI: 10.4103/2394-8108.186256
2. Golias T., Kery M., Radenkovic S., Papandreou I. Microenvironmental control of glucose metabolism in tumors by regulation of pyruvate dehydrogenase. *Int. J. Cancer.* 2019; 144(4): 674–686. DOI: 10.1002/ijc.31812
3. Stacopole P.W. Therapeutic targeting of the pyruvate dehydrogenase complex/pyruvate dehydrogenase kinase (PDC/PDK) axis in cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 2017; 109(11): djx071. DOI: 10.1093/jnci/djx071
4. Handzlik M.K., Constantin-Teodosiu D., Greenhaff P.L., Cole M.A. Increasing cardiac pyruvate dehydrogenase flux during chronic hypoxia improves acute hypoxic tolerance. *J. Physiol.* 2018; 596(15): 3357–3369. DOI: 10.1113/JP275357
5. Park S., Jeon J.H., Min B.K., Ha C.M., Thoudam T., Park B.Y., Lee I.K. Role of the pyruvate dehydrogenase complex in metabolic remodeling: differential pyruvate dehydrogenase complex functions in metabolism. *Diabetes. Metab. J.* 2018; 42(4): 270–281. DOI: 10.4093/dmj.2018.0101
6. Patel M.S., Nemerita N.S., Furey W., Jordan F. The pyruvate dehydrogenase complexes: structure-based function and regulation. *J. Biol. Chem.* 2014; 289(24): 16615–16623. DOI: 10.1074/jbc.R114.563148
7. Fukushima A., Alrob O.A., Zhang L., Wagg C.S., Altamimi T., Rawat S., Rebeyka I.M., Kantor P.F., Lopaschuk G.D. Acetylation and succinylation contribute to maturational alterations in energy metabolism in the newborn heart. *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 2016; 311(2): H347–H363. DOI: 10.1152/ajpheart.00900.2015
8. Jha M.K., Jeon S., Suk K. Pyruvate Dehydrogenase Kinases in the Nervous System: Their Principal Functions in Neuronal-glial Metabolic Interaction and Neuro-metabolic Disorders. *Curr. Neuropharmacol.* 2012; 10(4): 393–403. DOI: 10.2174/157015912804143586
9. Kho A.R., Choi B.Y., Lee S.H., Hong D.K., Jeong J.H., Kang B.S., Kang D.H., Park K.H., Park J.B., Suh S.W. The effects of sodium dichloroacetate on mitochondrial dysfunction and neuronal death following hypoglycemia-induced injury. *Cells.* 2019; 8(5): 405. DOI: 10.3390/cells8050405
10. Blum J.I., Bijli K.M., Murphy T.C., Kleinhenz J.M., Hart C.M. Time-dependent PPAR $\gamma$  modulation of HIF-1 $\alpha$  signaling in hypoxic pulmonary artery smooth muscle cells. *Am. J. Med. Sci.* 2016; 352(1): 71–79. DOI: 10.1016/j.amjms.2016.03.019
11. Echeverri Ruiz N.P., Mohan V., Wu J., Scott S., Kremer M., Benej M., Golias T., Papandreou I., Denko N.C. Dynamic regulation of mitochondrial pyruvate metabolism is necessary for orthotopic pancreatic tumor growth. *Cancer Metab.* 2021; 9(1): 39. DOI: 10.1186/s40170-021-00275-4
12. Kim D.H., Chauhan S. The role of dichloroacetate in improving acute hypoxic tolerance and cardiac function: translation to failing hearts? *J. Physiol.* 2018; 596(15): 2967–2968. DOI: 10.1113/JP276217
13. Astratenkova, I.V., Rogozkin V.A. The role of acetylation/deacetylation of histones and transcription factors in regulating metabolism in skeletal muscles. *Neuroscience and Behavioral Physiology.* 2019; 49(3): 281–288. DOI 10.1007/s11055-019-00730-2
14. Chen J., Guccini I., Di Mitri D., Brina D., Revandkar A., Sarti M., Pasquini E., Alajati A., Pinton S., Losa M., Civenni G., Catapano C.V., Sgrignani J., Cavalli A., D'Antuono R., Asara J.M., Morandi A., Chiarugi P., Crotti S., Agostini M., Montopoli M., Masgras I., Rasola A., Garcia-Escudero R., Delaleu N., Rinaldi A., Bertoni F., Bono J., Carracedo A., Alimonti A. Compartmentalized activities of the pyruvate dehydrogenase complex sustain lipogenesis in prostate cancer. *Nat.*

- Genet.* 2018; 50(2): 219–228. DOI: 10.1038/s41588-017-0026-3
15. Sutendra G., Kinnaird A., Dromparis P., Paulin R., Stenson T.H., Haromy A., Hashimoto K., Zhang N., Flaim E., Michelakis E.D. A nuclear pyruvate dehydrogenase complex is important for the generation of acetyl-CoA and histone acetylation. *Cell.* 2014; 158(1): 84–97. DOI: 10.1016/j.cell.2014.04.046
16. Dodd M.S., Atherton H.J., Carr C.A., Stuckey D.J., West J.A., Griffin J.L., Radda G.K., Clarke K., Heather L.C., Tyler D.J. Impaired in vivo mitochondrial Krebs cycle activity after myocardial infarction assessed using hyperpolarized magnetic resonance spectroscopy. *Circ. Cardiovasc. Imaging.* 2014; 7(6): 895–904. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.114.001857
17. Piao L., Fang Y.H., Kubler M.M., Donnino M.W., Sharp W.W. Enhanced pyruvate dehydrogenase activity improves cardiac outcomes in a murine model of cardiac arrest. *PLoS One.* 2017; 12(9): e0185046. DOI: 10.1371/journal.pone.0185046
18. Morales-Alamo D, Guerra B, Santana A, Martin-Rincon M, Gelabert-Rebato M, Dorado C., Calbet J.A.L. Skeletal muscle pyruvate dehydrogenase phosphorylation and lactate accumulation during sprint exercise in normoxia and severe acute hypoxia: effects of antioxidants. *Front. Physiol.* 2018; 9: 188. DOI: 10.3389/fphys.2018.00188
19. Parolin M.L., Spriet L.L., Hultman E., Hollidge-Horvat M.G., Jones N.L., Heigenhauser G.J. Regulation of glycogen phosphorylase and PDH during exercise in human skeletal muscle during hypoxia. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2000; 278(3): E522–E534. DOI: 10.1152/ajpendo.2000.278.3.E522
20. Gudixsen A., Schwartz C.L., Bertholdt L., Joensen E., Knudsen J.G., Pilegaard H. Lack of Skeletal Muscle IL-6 Affects Pyruvate Dehydrogenase Activity at Rest and during Prolonged Exercise. *PLoS One.* 2016; 11(6): e0156460. DOI: 10.1371/journal.pone.0156460
21. Martin E., Rosenthal R.E., Fiskum G. Pyruvate dehydrogenase complex: metabolic link to ischemic brain injury and target of oxidative stress. *J. Neurosci. Res.* 2005; 79(1–2): 240–247. DOI: 10.1002/jnr.20293
22. Chepur S.V., Pluzhnikov N.N., Chubar O.V., Fateev I.V., Bakulina L.S., Litvinenko I.V., Shirjaeva A.I. Lactic Acid: Dynamics of Ideas about the Lactate Biology. *Uspekhi Sovremennoi Biologii.* 2021; 141 (3): 227–247 (In Russ., English abstract). DOI: 10.31857/S0042132421030042
23. Sheeran F.L., Angerosa J., Liaw N.Y., Cheung M.M., Pepe S. Adaptations in Protein Expression and Regulated Activity of Pyruvate Dehydrogenase Multienzyme Complex in Human Systolic Heart Failure. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2019; 2019: 4532592. DOI: 10.1155/2019/4532592
24. Lan R., Geng H., Singha P.K., Saikumar P., Bottinger E.P., Weinberg J.M., Venkatachalam M.A. Mitochondrial pathology and glycolytic shift during proximal tubule atrophy after ischemic AKI. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2016; 27(11): 3356–3367. DOI: 10.1681/ASN.2015020177
25. Sharma G., Wu C.Y., Wynn R.M., Gui W., Malloy C.R., Sherry A.D., Chuang D.T., Khemtong C. Real-time hyperpolarized <sup>13</sup>C magnetic resonance detects increased pyruvate oxidation in pyruvate dehydrogenase kinase 2/4-double knockout mouse livers. *Sci. Rep.* 2019; 9(1): 16480. DOI: 10.1038/s41598-019-52952-6
26. Sapir G., Shaul D., Lev-Cohain N., Sosna J., Gomori M.J., Katz-Brull R. LDH and PDH Activities in the Ischemic Brain and the Effect of Reperfusion-An Ex Vivo MR Study in Rat Brain Slices Using Hyperpolarized [<sup>13</sup>C]Pyruvate. *Metabolites.* 2021; 11(4): 210. DOI: 10.3390/metabo11040210
27. Lazzarino G., Amorini A.M., Signoretti S., Musumeci G., Lazzarino G., Caruso G., Pastore F.S., Di Pietro V., Tavazzi B., Belli A. Pyruvate Dehydrogenase and Tricarboxylic Acid Cycle Enzymes Are Sensitive Targets of Traumatic Brain Injury Induced Metabolic Derangement. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20(22): 5774. DOI: 10.3390/ijms20225774
28. Suh S.W., Gum E.T., Hamby A.M., Chan P.H., Swanson R.A. Hypoglycemic neuronal death is triggered by glucose reperfusion and activation of neuronal NADPH oxidase. *J. Clin. Invest.* 2007; 117(4): 910–918. DOI: 10.1172/JCI30077
29. Kim J.H., Yoo B.H., Won S.J., Choi B.Y., Lee B.E., Kim I.Y., Kho A., Lee S.H., Sohn M., Suh S.W. Melatonin Reduces Hypoglycemia-Induced Neuronal Death in Rats. *Neuroendocrinology.* 2015; 102(4): 300–310. DOI: 10.1159/000434722
30. Eguchi K., Nakayama K. Prolonged hypoxia decreases nuclear pyruvate dehydrogenase complex and regulates the gene expression. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2019; 520(1): 128–135. DOI: 10.1016/j.bbrc.2019.09.109
31. Jalal F.Y., Böhlke M., Maher T.J. Acetyl-L-carnitine reduces the infarct size and striatal glutamate outflow following focal cerebral ischemia in rats. *Ann. NY Acad. Sci.* 2010; 1199: 95–104. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2009.05351.x
32. Scafidi S., Racz J., Hazelton J., McKenna M.C., Fiskum G. Neuroprotection by acetyl-L-carnitine after traumatic injury to the immature rat brain. *Dev. Neurosci.* 2010; 32(5–6): 480–487. DOI: 10.1159/000323178
33. Mathias R.A., Greco T.M., Oberstein A., Budayeva H.G., Chakrabarti R., Rowland E.A., Kang Y., Shenk T., Cristea I.M. Sirtuin 4 is a lipoamidase regulating pyruvate dehydrogenase complex activity. *Cell.* 2014; 159(7): 1615–1625. DOI: 10.1016/j.cell.2014.11.046
34. Mathias R.A., Greco T.M., Cristea I.M. Identification of Sirtuin4 (SIRT4) Protein Interactions: Uncovering Candidate Acyl-Modified Mitochondrial Substrates and Enzymatic Regulators. *Methods Mol. Biol.* 2016; 1436: 213–239. DOI: 10.1007/978-1-4939-3667-0\_15
35. Petronilho F., Florentino D., Danielski L.G., Vieira L.C., Martins M.M., Vieira A., Bonfante S., Goldim

- M.P., Vuolo F. Alpha-Lipoic Acid Attenuates Oxidative Damage in Organs After Sepsis. *Inflammation*. 2016; 39(1): 357–365. DOI: 10.1007/s10753-015-0256-4
36. Dulhunty A.F., Wei-LaPierre L., Casarotto M.G., Beard N.A. Core skeletal muscle ryanodine receptor calcium release complex. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol*. 2017; 44(1): 3–12. DOI: 10.1111/1440-1681.12676
37. Geng X., Elmadhoun O., Peng C., Ji X., Hafeez A., Liu Z., Du H., Rafols J.A., Ding Y. Ethanol and normobaric oxygen: novel approach in modulating pyruvate dehydrogenase complex after severe transient and permanent ischemic stroke. *Stroke*. 2015; 46(2): 492–499. DOI: 10.1161/STROKEAHA.114.006994
38. Richards E.M., Rosenthal R.E., Kristian T., Fiskum G. Postischemic hyperoxia reduces hippocampal pyruvate dehydrogenase activity. *Free. Radic. Biol. Med*. 2006; 40(11): 1960–1970. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2006.01.022
39. Brennan-Minnella A.M., Won S.J., Swanson R.A. NADPH oxidase-2: linking glucose, acidosis, and excitotoxicity in stroke. *Antioxid. Redox. Signal*. 2015; 22(2): 161–174. DOI: 10.1089/ars.2013.5767
40. Shen J., Rastogi R., Geng X., Ding Y. Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase activation and neuronal death after ischemic stroke. *Neural. Regen. Res*. 2019; 14(6): 948–953. DOI: 10.4103/1673-5374.250568
41. Kalogeris T., Bao Y., Korthuis R.J. Mitochondrial reactive oxygen species: a double edged sword in ischemia/reperfusion vs preconditioning. *Redox. Biol*. 2014; 2: 702–714. DOI: 10.1016/j.redox.2014.05.006
42. Sharma P., Benford B., Li Z.Z., Ling G.S. Role of pyruvate dehydrogenase complex in traumatic brain injury and Measurement of pyruvate dehydrogenase enzyme by dipstick test. *J. Emerg. Trauma. Shock*. 2009; 2(2): 67–72. DOI: 10.4103/0974-2700.50739
43. Radi R. Protein tyrosine nitration: biochemical mechanisms and structural basis of functional effects. *Acc. Chem. Res*. 2013; 46(2): 550–559. DOI: 10.1021/ar300234c
44. Xing G., Ren M., O'Neill J.T., Verma A., Watson W.D. Controlled cortical impact injury and craniotomy result in divergent alterations of pyruvate metabolizing enzymes in rat brain. *Exp. Neurol*. 2012; 234(1): 31–38. DOI: 10.1016/j.expneurol.2011.12.007
45. Hong D.K., Kho A.R., Choi B.Y., Lee S.H., Jeong J.H., Lee S.H., Park K.H., Park J.B., Suh S.W. Combined Treatment With Dichloroacetic Acid and Pyruvate Reduces Hippocampal Neuronal Death After Transient Cerebral Ischemia. *Front. Neurol*. 2018; 9: 137. DOI: 10.3389/fneur.2018.00137
46. Churchill E.N., Murriel C.L., Chen C.H., Mochly-Rosen D., Szweda L.I. Reperfusion-induced translocation of deltaPKC to cardiac mitochondria prevents pyruvate dehydrogenase reactivation. *Circ. Res*. 2005; 97(1): 78–85. DOI: 10.1161/01.RES.0000173896.32522.6e
47. Semenza G.L. Regulation of metabolism by hypoxia-inducible factor 1. *Cold. Spring. Harb. Symp. Quant. Biol*. 2011; 76: 347–353. DOI: 10.1101/sqb.2011.76.010678
48. Li J., Yang Y.L., Li L.Z., Zhang L., Liu Q., Liu K., Li P., Liu B., Qi L.W. Succinate accumulation impairs cardiac pyruvate dehydrogenase activity through GRP91-dependent and independent signaling pathways: Therapeutic effects of ginsenoside Rb1. *Biochim. Biophys. Acta. Mol. Basis. Dis*. 2017; 1863(11): 2835–2847. DOI: 10.1016/j.bbadis.2017.07.017
49. Glushakova L.G., Judge S., Cruz A., Pourang D., Mathews C.E., Stacpoole P.W. Increased superoxide accumulation in pyruvate dehydrogenase complex deficient fibroblasts. *Mol. Genet. Metab*. 2011; 104(3): 255–260. DOI: 10.1016/j.ymgme.2011.07.023
50. Bowker-Kinley M.M., Davis W.I., Wu P., Harris R.A., Popov K.M. Evidence for existence of tissue-specific regulation of the mammalian pyruvate dehydrogenase complex. *Biochem. J*. 1998; 329(Pt1): 191–196. DOI: 10.1042/bj3290191
51. Berendzen K., Theriaque D.W., Shuster J., Stacpoole P.W. Therapeutic potential of dichloroacetate for pyruvate dehydrogenase complex deficiency. *Mitochondrion*. 2006; 6(3): 126–135. DOI: 10.1016/j.mito.2006.04.001
52. Wang P., Chen M., Yang Z., Yu T., Zhu J., Zhou L., Lin J., Fang X., Huang Z., Jiang L., Tang W. Activation of Pyruvate Dehydrogenase Activity by Dichloroacetate Improves Survival and Neurologic Outcomes After Cardiac Arrest in Rats. *Shock*. 2018; 49(6): 704–711. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000971
53. Tsymbalyuk I.Yu., Manuilov A.M., Popov K.A., Dyakov O.V. Metabolic correction of the ischemic-reperfusion liver damage against the background of its vascular exclusion in experimental conditions. *Journal of Experimental and Clinical Surgery*. 2017; 10(2): 130–136 (In Russ., English abstract). DOI: 10.18499/2070-478X-2017-10-2-130-136
54. Tsymbalyuk I.Yu., Manuilov A.M., Popov K.A., Basov A.A. Metabolic correction of the ischemia-reperfusion injury with sodium dichloroacetate in vascular isolation of the liver in experiment. *Novosti Khirurgii*. 2017; 25(5): 447–453 (In Russ., English abstract). DOI: 10.18484/2305-0047.2017.5.447
55. Maslov L.N., Naryzhnaia N.V., Podoksenov Yu.K., Gorbunov A.S., Zhang Y., Pei J.M. Role of Bradykinin in the Mechanism of Ischemic Preconditioning of the Heart. Prospects of Bradykinin Application in Cardio-surgical Praxis. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2015; 70 (2): 188–195 (In Russ., English abstract). DOI: 10.15690/vramn.v70i2.1312
56. Petrov S.A., Danilova A.O., Karpov L.M. The effect of a water-soluble vitamins on the activity of some enzymes in diabetes. *Biomed. Khim*. 2014; 60(6): 623–630 (In Russ., English abstract). DOI: 10.18097/pbmc20146006623
57. Shokri-Mashhadi N., Aliyari A., Hajhashemy Z., Saadat S., Rouhani M.H. Is it time to reconsider the administration of thiamine alone or in combination with vitamin C in critically ill patients? A meta-analysis of

- clinical trial studies. *J. Intensive. Care.* 2022; 10(1): 8. DOI: 10.1186/s40560-022-00594-8
58. Attaluri P., Castillo A., Edriss H., Nugent K. Thiamine Deficiency: An Important Consideration in Critically Ill Patients. *Am. J. Med. Sci.* 2018; 356(4): 382–390. DOI: 10.1016/j.amjms.2018.06.015
59. Lerner R.K., Pessach I., Rubinstein M., Paret G. Lactic Acidosis as Presenting Symptom of Thiamine Deficiency in Children with Hematologic Malignancy. *J. Pediatr. Intensive. Care.* 2017; 6(2): 132–135. DOI: 10.1055/s-0036-1587325
60. Asmaro K., Fu P., Ding Y. Neuroprotection & mechanism of ethanol in stroke and traumatic brain injury therapy: new prospects for an ancient drug. *Curr. Drug. Targets.* 2013; 14(1): 74–80. DOI: 10.2174/138945013804806505
61. Cai L., Stevenson J., Geng X., Peng C., Ji X., Xin R., Rastogi R., Sy C., Rafols J.A., Ding Y. Combining Normobaric Oxygen with Ethanol or Hypothermia Prevents Brain Damage from Thromboembolic Stroke via PKC-Akt-NOX Modulation. *Mol. Neurobiol.* 2017; 54(2): 1263–1277. DOI: 10.1007/s12035-016-9695-7
62. Boroujeni M.B., Khayat Z.K., Anbari K., Niapour A., Gholami M., Gharravi A.M. Coenzyme Q10 protects skeletal muscle from ischemia-reperfusion through the NF-kappa B pathway. *Perfusion.* 2017; 32(5): 372–377. DOI: 10.1177/0267659116683790
63. Connell B.J., Saleh M., Khan B.V., Saleh T.M. Lipic acid protects against reperfusion injury in the early stages of cerebral ischemia. *Brain Res.* 2011; 1375: 128–136. DOI: 10.1016/j.brainres.2010.12.045
64. Ding Y., Zhang Y., Zhang W., Shang J., Xie Z., Chen C. Effects of Lipoic Acid on Ischemia-Reperfusion Injury. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2021; 2021: 5093216. DOI: 10.1155/2021/5093216
65. Mohammadrezaei Khorramabadi R., Anbari K., Salahshoor M.R., Alasvand M., Assadollahi V., Gholami M. Quercetin postconditioning attenuates gastrocnemius muscle ischemia/reperfusion injury in rats. *J. Cell. Physiol.* 2020; 235(12): 9876–9883. DOI: 10.1002/jcp.29801
66. Sarkaki A., Rashidi M., Ranjbaran M., Asareh Zadeegan Dezfuli A., Shabaninejad Z., Behzad E., Adelpour M. Therapeutic Effects of Resveratrol on Ischemia-Reperfusion Injury in the Nervous System. *Neurochem. Res.* 2021; 46(12): 3085–3102. DOI: 10.1007/s11064-021-03412-z
67. Jankauskas S.S., Andrianova N.V., Alieva I.B., Prusov A.N., Matsievsky D.D., Zorova L.D., Pevzner I.B., Savchenko E.S., Pirogov Y.A., Silachev D.N., Plotnikov E.Y., Zorov D.B. Dysfunction of Kidney Endothelium after Ischemia/Reperfusion and Its Prevention by Mitochondria-Targeted Antioxidant. *Biochemistry (Mosc).* 2016; 81(12): 1538–1548. DOI: 10.1134/S0006297916120154
68. Ke B., Shen X.D., Zhang Y., Ji H., Gao F., Yue S., Kamo N., Zhai Y., Yamamoto M., Busuttill R.W., Kupiec-Weglinski J.W. KEAP1-NRF2 complex in ischemia-induced hepatocellular damage of mouse liver transplants. *J. Hepatol.* 2013; 59(6): 1200–1207. DOI: 10.1016/j.jhep.2013.07.016
69. Greco T., Fiskum G. Brain mitochondria from rats treated with sulforaphane are resistant to redox-regulated permeability transition. *J. Bioenerg. Biomembr.* 2010; 42(6): 491–749. DOI: 10.1007/s10863-010-9312-9
70. Singh A., Happel C., Manna S.K., Acquah-Mensah G., Carrerero J., Kumar S., Nasipuri P., Krausz K.W., Wakabayashi N., Dewi R., Boros L.G., Gonzalez F.J., Gabrielson E., Wong K.K., Girnun G., Biswal S. Transcription factor NRF2 regulates miR-1 and miR-206 to drive tumorigenesis. *J. Clin. Invest.* 2013; 123(7): 2921–2934. DOI: 10.1172/JCI66353

## ВКЛАД АВТОРОВ

### Попов К.А.

Разработка концепции — формирование идеи; формулировка или развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания; подготовка опубликованной работы.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

### Денисова Я.Е.

Разработка концепции — участие в формулировке задач исследования.

Проведение исследования — анализ данных в разделе «Структура и функции пируватдегидрогеназного комплекса».

Подготовка и редактирование текста — участие в научном дизайне; составление черновика рукописи.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

### Быков И.М.

Разработка концепции — формирование идеи.

Проведение исследования — анализ данных в разделе «Участие пируватдегидрогеназного комплекса в метаболизме при ишемии-реперфузии».

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

### Цымбалюк И.Ю.

Разработка концепции — формулировка или развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ данных в разделе «Участие пируватдегидрогеназного комплекса в метаболизме при ишемии-реперфузии».

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

#### **Ермакова Г.А.**

Разработка концепции — формулировка или развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ данных в разделе «Молекулярные механизмы инактивации пируватдегидрогеназного комплекса».

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

#### **Завгородняя А.Г.**

Разработка концепции — формулировка или развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ данных в разделе «Возможности коррекции ишемически-реперфузионных нарушений путем влияния на активность пируватдегидрогеназного комплекса».

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

#### **Шевченко А.С.**

Разработка концепции — формулировка или развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ данных в разделе «Возможности коррекции ишемически-реперфузионных нарушений путем влияния на активность пируватдегидрогеназного комплекса».

Подготовка и редактирование текста — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Утверждение окончательного варианта статьи — анализ данных в разделе «Возможности коррекции ишемически-реперфузионных нарушений путем влияния на активность пируватдегидрогеназного комплекса».

## **AUTHOR CONTRIBUTIONS**

#### **Popov K.A.**

Conceptualisation — concept statement; statement or development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — critical review of the draft manuscript with the introduction of valuable intellectual content; preparation of the manuscript for publication.

The approval of the final version of the article — the acceptance of responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the paper and its final version.

#### **Denisova Y.E.**

Concept development — participation in the formulation of research objectives.

Conducting research — data analysis in the chapter “Structure and functions of the pyruvate dehydrogenase complex”.

Text preparation and editing — drafting of the manuscript, contribution to the scientific layout.

The approval of the final version of the paper — the acceptance of responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the paper and its final version.

#### **Bykov I.M.**

Conceptualisation — concept statement.

Conducting research — data analysis in the chapter “Role of the pyruvate dehydrogenase complex in metabolism under conditions of ischemia-reperfusion”.

Text preparation and editing — critical review of the draft manuscript with the introduction of valuable intellectual content.

The approval of the final version of the paper — the acceptance of responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the paper and its final version.

#### **Tsybalyuk I.Y.**

Conceptualisation — concept statement or development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis in the chapter “Role of the pyruvate dehydrogenase complex in metabolism under conditions of ischemia-reperfusion”.

Text preparation and editing — critical review of the draft manuscript with the introduction of valuable intellectual content.

The approval of the final version of the paper — the acceptance of responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the paper and its final version.

#### **Ermakova G.A.**

Conceptualisation — concept statement or development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis in the chapter “Molecular mechanisms of pyruvate dehydrogenase complex inactivation”.

Text preparation and editing — critical review of the draft manuscript with the introduction of valuable intellectual content.

The approval of the final version of the paper — the acceptance of responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the paper and its final version.

#### Zavgorodnyaya A.G.

Conceptualisation — concept statement or development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis in the chapter “Possibilities for correction of ischemic-reperfusion injuries by manipulating the activity of the pyruvate dehydrogenase complex”.

Text preparation and editing — critical review of the draft manuscript with the introduction of valuable intellectual content.

The approval of the final version of the paper — the acceptance of responsibility for all aspects of the

work, the integrity of all parts of the paper and its final version.

#### Shevchenko A.S.

Conceptualisation — concept statement or development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis in the chapter “Possibilities for correction of ischemic-reperfusion injuries by manipulating the activity of the pyruvate dehydrogenase complex”.

Text preparation and editing — acceptance of responsibility for all types of the work, integrity of all parts of the paper and its final version.

The approval of the final version of the paper — data analysis in the chapter “Possibilities for correction of ischemic-reperfusion injuries by manipulating the activity of the pyruvate dehydrogenase complex”.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Попов Константин Андреевич** — кандидат медицинских наук; доцент кафедры фундаментальной и клинической биохимии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-3649-1361>

**Денисова Яна Евгеньевна** — ассистент кафедры фундаментальной и клинической биохимии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0003-1242-6909>

**Быков Илья Михайлович\*** — доктор медицинских наук, профессор; заведующий кафедрой фундаментальной и клинической биохимии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-1787-0040>

Контактная информация: e-mail: [ilya.bh@mail.ru](mailto:ilya.bh@mail.ru); тел.: +7 (918) 212-55-30;

ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, 350063, Россия

**Цымбалюк Игорь Юрьевич** — кандидат медицинских наук; ассистент кафедры фундаментальной и клинической биохимии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-5711-6659>

**Konstantin A. Popov** — Cand. Sci. (Med.); Assoc. Prof. of the Department of Fundamental and Clinical Biochemistry of the Kuban State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation.

<https://orcid.org/0000-0002-3649-1361>

**Yana E. Denisova** — Assistant of the Department of Fundamental and Clinical Biochemistry of the Kuban State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation.

<https://orcid.org/0000-0003-1242-6909>

**Ilya M. Bykov\*** — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Fundamental and Clinical Biochemistry of the Kuban State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation.

<https://orcid.org/0000-0002-1787-0040>

Contact information: e-mail: [ilya.bh@mail.ru](mailto:ilya.bh@mail.ru); tel.: +7 (918) 212-55-30

Mitrofana Sedina str. 4, Krasnodar, 350063, Russia

**Igor Yu. Tsybalyuk** — Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Fundamental and Clinical Biochemistry of the Kuban State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation.

<https://orcid.org/0000-0002-5711-6659>

**Ермакова Галина Алексеевна** — соискатель кафедры фундаментальной и клинической биохимии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0001-6473-3594>

**Завгородняя Анна Германовна** — аспирант кафедры фундаментальной и клинической биохимии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-3276-9733>

**Шевченко Алексей Станиславович** — аспирант кафедры фундаментальной и клинической биохимии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-2218-4205>

**Galina A. Ermakova** — Applicant for Cand. Sci. (Med.), of the Department of Fundamental and Clinical Biochemistry of the Kuban State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation.

<https://orcid.org/0000-0001-6473-3594>

**Anna G. Zavgorodnyaya** — post-graduate student of the Department of Fundamental and Clinical Biochemistry of the Kuban State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation.

<https://orcid.org/0000-0002-3276-9733>

**Alexey S. Shevchenko** — post-graduate student of the Department of Fundamental and Clinical Biochemistry of the Kuban State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation.

<https://orcid.org/0000-0002-2218-4205>

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author