

ISSN 2225-6016

ВЕСТНИК

*Смоленской государственной
медицинской академии*

Том 13, №2

2014



ОБЗОРЫ

УДК 615.015:616-001.8

РОЛЬ МИТОХОНДРИАЛЬНОГО АТФ-ЗАВИСИМОГО КАЛИЕВОГО КАНАЛА И ЕГО МОДУЛЯТОРОВ В АДАПТАЦИИ КЛЕТКИ К ГИПОКСИИ

© Новиков В.Е., Левченкова О.С., Пожилова Е.В.

Смоленская государственная медицинская академия, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28

Резюме: В обзоре представлен анализ современных научных исследований о роли митохондриального АТФ-зависимого калиевого канала (миток_{АТФ}) в регуляции метаболических процессов клетки. Рассматриваются механизмы адаптации клетки к состояниям гипоксии и ишемии с участием миток_{АТФ}. Обсуждается возможность фармакологической модуляции активности миток_{АТФ} с целью стимулирования процессов адаптации клетки к воздействию повреждающих факторов. Такой подход представляется перспективным направлением в разработке эффективной фармакотерапии заболеваний, в генезе которых имеют место состояния гипоксии и ишемии.

Ключевые слова: митохондриальный АТФ-зависимый калиевый канал (миток_{АТФ}), гипоксия, ишемия

ROLE OF MITOCHONDRIAL ATP-DEPENDENT POTASSIUM CHANNEL AND ITS MODULATORS IN CELL ADAPTATION TO HYPOXIA

Novikov V.E., Levchenkova O.S., Pozhilova E.V.

Smolensk State Medical Academy, Russia, 214019, Smolensk, Krupskaya St., 28

Summary: This review is devoted to the analysis of current research about the role of mitochondrial ATP-dependent potassium channel (mitoK_{ATP}) in the regulation of metabolic processes of the cell. The mechanisms of cell adaptation to hypoxia and ischemia involving mitoK_{ATP} is considered in the article. The opportunity of pharmacological modulation of mitoK_{ATP} activity to stimulate processes of cell adaptation to damaging factors is discussed. This approach seems promising for the development of effective pharmacotherapy of diseases which have in their pathogenesis the state of hypoxia and ischemia.

Key words: mitochondrial ATP-dependent potassium channel (mitoK_{ATP}), hypoxia, ischemia

Введение

В области медико-биологических исследований актуальны вопросы повышения резистентности организма к развитию гипоксии и ишемии, поскольку эти состояния в той или иной мере сопутствуют течению многих заболеваний, а также возникают в результате воздействия на организм различных экстремальных факторов [4, 12, 16-18, 22].

Успехи молекулярной биологии и экспериментальной фармакологии последних лет позволили вскрыть фундаментальные механизмы формирования состояния гипоксии различного генеза и индуцируемых ею нарушений метаболических и функциональных процессов на уровне клетки и субклеточных структур. Был выделен ряд молекулярных факторов, принимающих непосредственное участие в развитии процессов адаптации клетки и всего организма к гипоксии [5, 9, 11, 44]. Эти факторы могут выступать специфическими мишенями для воздействия фармакологических агентов с целью регуляции процессов адаптации организма к гипоксии, что открывает перспективные возможности поиска и разработки новых лекарственных средств для эффективной фармакотерапии состояний гипоксии и ишемии [21, 40].

Такие молекулярные мишени, участвующие в регуляции процессов клеточной адаптации к воздействию экстремальных факторов, обнаружены в митохондриях клеток. Привычное представление о митохондриях как о специализированных органеллах, контролирующих энергетический обмен, в настоящее время дополнилось представлением о них, как об органеллах, в которых заключены факторы, определяющие судьбу клетки [6, 26, 30]. В действительности, на митохондриях сходится и регулируется большое количество сигнальных путей, обеспечивающих как митохондриальный биогенез и пролиферацию клеток, так и, наоборот, запрограммированную

гибель клетки путем ограничения окислительно-восстановительных реакций. Из этого следует, что митохондриальные структуры являются удобными мишенями для фармакологического воздействия в условиях гипоксии и ишемии.

Одним из наиболее изученных митохондриальных факторов, регулирующих метаболическую и функциональную активность клетки, является митохондриальный АТФ-зависимый калиевый канал (митоK_{АТФ}). В настоящее время достаточно хорошо исследованы биофизические свойства митохондриального калиевого канала и его физиологическое значение. Показано его участие в формировании устойчивости организма к кислородному голоданию. В ряде научных исследований продемонстрирована важная регуляторная роль митохондриальных K⁺-АТФ-зависимых каналов в индукции реакций адаптации организма к гипоксии [2, 14]. Поэтому данная митохондриальная молекулярная структура, по всей видимости, может являться специфической мишенью для действия лекарственных веществ с антигипоксической активностью.

Структура митохондриального АТФ-зависимого калиевого канала

Митохондриальный АТФ-зависимый калиевый канал (митоK_{АТФ}) расположен во внутренней мембране митохондрий. В лабораторных условиях был выделен белок, обладающий свойствами данного канала. Было показано, что выделенный белок-канал ингибируется физиологическими концентрациями АТФ, поэтому этот канал получил название митохондриальный АТФ-ингибируемый (зависимый) калиевый канал (митоK_{АТФ}) [7]. По структуре он близок к цитоплазматическому калиевому каналу (цитоK_{АТФ}) и состоит из канальной субъединицы [42] и регуляторной [28]. Канальная субъединица имеет молекулярную массу 43-46 кДа и формирует собственно АТФ-зависимый калиевый канал, который не регулируется специфическими модуляторами канала. Регуляторная субъединица имеет молекулярную массу от 60 до 174 кДа (в зависимости от типа ткани) и обеспечивает каналу чувствительность к модуляторам. Функцию регуляторной субъединицы выполняет белок, связывающийся с меченым глибенкламидом [28].

МитоK_{АТФ} является, по всей вероятности, гетеромультимером, состоящим из калиевого канала – белка с молекулярной массой 55 кДа, который имеет выпрямляющие свойства и который, по аналогии с цитоплазматическим каналом, получил название митоKIR [42], и рецептора, чувствительного к сульфонилмочевинам и поэтому названного митоSUR [28]. Подтверждением гетерогенности структурных белковых компонентов митоK_{АТФ}-канала являются экспериментальные данные. Так, белок с молекулярной массой 55 кДа, выделенный из внутренней мембраны митохондрий печени крысы, который формирует АТФ-зависимые каналы (митоKIR), не ингибируется глибенкламидом и специфическим ингибитором митоK_{АТФ} 5-HD, и не активируется кромакалимом и диазоксидом. В то же время указанные модуляторы изменяли АТФ-зависимый калиевый транспорт в изолированных целых митохондриях [42]. Такие же различия были обнаружены при сравнительном изучении влияния модуляторов на цитоKIR и целый цитоK_{АТФ}. Целый цитоK_{АТФ} ингибировался значительно меньшими концентрациями АТФ, чем канальная субъединица и был чувствителен к сульфонилмочевине и активаторам, в то время как канальная субъединица такой чувствительности не проявляла. Эти данные свидетельствуют о том, что основной участок связывания АТФ в калиевых каналах обоих типов (митоK_{АТФ} и цитоK_{АТФ}) локализован, вероятно, на канальной субъединице, а регуляторная субъединица повышает сродство канальной субъединицы к АТФ и обеспечивает чувствительность целого канала к активаторам и ингибиторам [48].

Функция митоK_{АТФ} в системе митохондриального калиевого цикла

В митохондриях существует две системы транспорта калия: система унипортера, осуществляющего вход калия по электрохимическому потенциалу, и K⁺/H⁺-обменник, транспортирующий калий из митохондрий в обмен на H⁺ [35]. Эти системы транспорта калия в митохондриях формируют так называемый калиевый цикл (рис. 1).

Первым компонентом этого цикла, выполняющим функцию унипортера, является белок-канал с молекулярной массой 55 кДа [41]. Этот белок в бислойных липидных мембранах митохондрий формирует селективные для ионов калия каналы, которые ингибируются АТФ. Существование природного ингибитора канала вполне логично, так как закрытие канала предотвращает неконтролируемое набухание митохондрий. МитоK_{АТФ} был обнаружен во внутренней мембране интактных митохондрий [29, 31, 33].

Другим компонентом калиевого цикла является K⁺/H⁺-антипортер, который также выделен из внутренней мембраны митохондрий и молекулярная масса которого равна 82 кДа.

Предполагается, что антипортер ответственен за поддержание объема митохондрий при увеличении скорости входа калия через внутреннюю митохондриальную мембрану. Открытие митоK_{АТФ} кратковременно сдвигает баланс между K⁺-унипортером и K⁺/H⁺-антипортером до тех пор пока скорость выхода K⁺ через последний не достигает скорости входа K⁺.

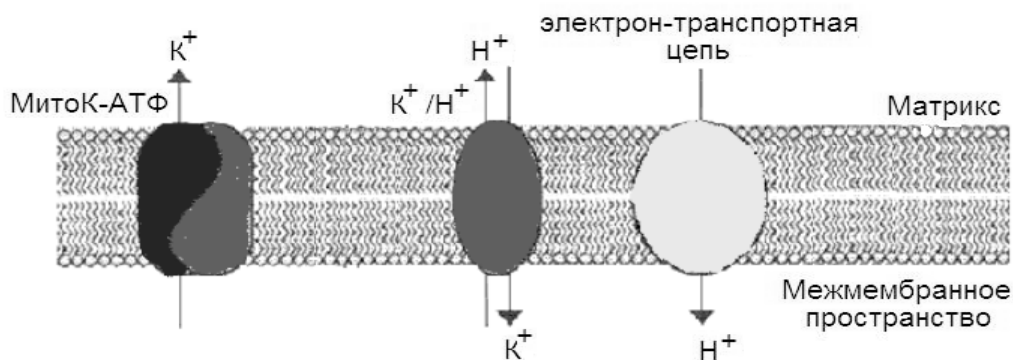


Рис 1. Митохондриальный калиевый цикл (по Garlid and Paucsek, 2001)

Установлено, что митоK_{АТФ} участвует не только в поддержании объема митохондрий, но и в адаптации животных к экстремальным воздействиям. В настоящее время стала широко изучаться роль митоK_{АТФ} в кардиопротекции [37, 43].

Свойства и регуляция митохондриального АТФ-зависимого калиевого канала

Изучение свойств митоK_{АТФ} показало, что он относится к семейству АТФ-зависимых калиевых каналов (ингибируется физиологическими концентрациями АТФ) [38] и, являясь селективным для калия, обладает выпрямляющими свойствами, т.е. имеет разные скорости транспорта калия в зависимости от направления переноса ионов.

Функционирование митоK_{АТФ} зависит от редокс состояния активных групп белка-канала. Установлено, что окислительно-восстановительные агенты модулируют работу митоK_{АТФ}. Например, донор электронов *p*-диметиламиноэтилбензоат активирует митоK_{АТФ}, а акцептор электронов – пеларгонидин ингибирует канал [36], что связано, вероятно, с их влиянием на SH-группы канала. При гипоксии, как известно, в клетках значительно изменяется редокс-баланс: наблюдается увеличение концентрации активных форм кислорода, изменение соотношений НАД⁺/НАДН. Такие сдвиги могут привести к модификации тиоловых групп цистеинов. В экспериментах со встроенным в мембраны митоK_{АТФ} было показано, что добавление в среду инкубации системы генерации радикала супероксид аниона – ксантин/ксантин оксидазы, приводило к активации канала уже в течение первой минуты инкубации [49]. При этом вероятность открытого состояния митоK_{АТФ} возрастала приблизительно в 3 раза. Действие свободных кислородных радикалов на канал опосредовано различными механизмами и направлено, по-видимому, на его сульфгидрильные группы.

Другим универсальным фактором регуляции метаболизма клетки и активности калиевых каналов является оксид азота (NO). Известно, что синтез NO может происходить локально в митохондриях, возможно, за счет существования специфичной митохондриальной NO-синтазы – mtNOS [46]. Было показано, что образованный в тканях NO обладает активирующим действием на митоK_{АТФ} [39]. Так как дыхательная цепь митохондрий является постоянным источником супероксид аниона, который легко вступает в реакцию с NO, вполне вероятно, что в митохондриях происходит образование пероксинитрита ONOO⁻. Предполагают, что активирующий эффект NO и пероксинитрита (ONOO⁻) на митоK_{АТФ} осуществляется через активацию протеинкиназы С.

Фармакологическая модуляция митохондриального АТФ-зависимого калиевого канала

К настоящему времени обнаружено большое количество фармакологических агентов, выступающих в роли активаторов или ингибиторов митоK_{АТФ} [43]. Среди рассматриваемых

активаторов канала можно назвать диазоксид и никорандил, среди ингибиторов – 5-HD, МСС-134 и глибенкламид. Модуляторы калиевого канала представлены в табл. 1. Как следует из таблицы, многие вещества оказывают модулирующее влияние не только на митоK_{АТФ}, но и на цитоK_{АТФ}, что позволяет рассматривать митоK_{АТФ} как изоформу цитоK_{АТФ}.

Во многих исследованиях показано, что селективность действия модулятора зависит, прежде всего, от используемых концентраций, а также от типа изучаемых клеток и условий эксперимента. Диазоксид и никорандил, например, активируют митоK_{АТФ}, но в более высоких концентрациях также активируют и калиевые каналы цитоплазматической мембраны цитоK_{АТФ} [32, 45]. 5-HD помимо митоK_{АТФ} ингибирует при низких значениях pH цитоK_{АТФ}.

Активация митоK_{АТФ} играет существенную роль в защите миокарда при ишемии. Найден целый ряд синтетических активаторов митоK_{АТФ}, являющихся потенциальными кардиопротекторами. Обнаружен эффективный природный метаболический активатор митоK_{АТФ} – уридин-5'-дифосфат (УДФ) [13]. Показано, что и другие дифосфонуклеотиды (АДФ, ГДФ) являются активаторами канала, но наиболее выраженный эффект вызывает уридиндифосфат (УДФ) [42]. Этот фосфонуклеотид активирует митоK_{АТФ}-канал в микромолярных концентрациях.

Таблица 1. Модуляторы митохондриального и цитоплазматического АТФ-зависимого калиевого канала

Модуляторы	митоK _{АТФ}	митоK _{АТФ} и цитоK _{АТФ}	цитоK _{АТФ}
Активаторы	Диазоксид Никорандил BMS-180448 BMS-191095 ДЕБ Тестостерон УДФ	Кромакалим Пинацидил P-1060 Силденафил Изофуран EMD60480 Априкалим P-1075 β-эстрадиол	МСС-134
Ингибиторы	5-HD МСС-134	Глибенкламид	HMR1098(1833) Глибенкламид

В качестве веществ, предупреждающих развитие гипоксии, были изучены предшественники УДФ – уридин и УМФ. На модели инфаркта миокарда крыс эти вещества значительно снижают зону инфаркта, нормализуют уровень АТФ, креатинфосфата и систем антиокислительной защиты, уменьшают образование АФК, а также нормализуют ритм сердечных сокращений. Положительные эффекты уридина и УМФ нивелируются предварительным введением ингибиторов митоK_{АТФ}, таких как глибенкламид, что подтверждает существенную роль этого канала в защите сердца от ишемии [25].

Функцию метаболических регуляторов митохондриального калиевого канала могут выполнять некоторые гормоны. Например, половые гормоны β-эстрадиол и тестостерон оказывают активирующее действие на митоK_{АТФ}-канал, в то время как прогестерон ингибирует его канальную субъединицу. Женский половой гормон β-эстрадиол активирует митоK_{АТФ} и обладает кардиопротекторным действием, которое снимается 5-HD [47]. Мужской половой гормон тестостерон также оказывал как активирующее митоK_{АТФ}, так и кардиопротекторное действие [34].

Известно, что кратковременные повторяющиеся эпизоды гипоксии или ишемии вызывают эффект физического прекоondиционирования (долгосрочная адаптация к воздействию экстремального фактора). Фармакологическое открытие митоK_{АТФ}-канала практически имитирует эффект физического прекоondиционирования, вызываемый кратковременными сублетальными по интенсивности эпизодами ишемии, что дает возможность проводить фармакологическое прекоondиционирование путем таргетного воздействия на митоK_{АТФ}. В ряде работ показано, что эритропоэтин и резвератрол могут выступать в качестве средств, вызывающих развитие феномена прекоondиционирования, осуществляя реализацию естественных механизмов защиты от ишемии за счет активации АТФ-зависимых калиевых каналов и биосинтеза оксида азота. Так, в экспериментах на крысах введение рекомбинантного эритропоэтина и резвератрола достоверно уменьшало распространенность зоны некроза миокарда левого желудочка на модели коронароокклюзионного инфаркта миокарда. Предварительная блокада АТФ-зависимых калиевых каналов глибенкламидом, неселективная блокада NO-синтазы с помощью L-NAME и

селективная блокада индуцибельной NO-синтазы с помощью аминогуанидина нивелировала эффекты рекомбинантного эритропоэтина и резвератрола [3, 8].

Заключение

Функциональные и структурные изменения в клетках тканей организма в условиях гипоксии и ишемии, как и судьба самих клеток, напрямую зависят от функциональной активности митохондрий и их белковых регуляторных факторов [1, 27]. Проведенный анализ литературы показал, что в сложной многоуровневой системе клеточной регуляции процессов адаптации к воздействию гипоксии и ишемии самое активное участие принимает митохондриальный АТФ-зависимый калиевый канал. Этот регуляторный митохондриальный фактор тесно функционально взаимосвязан с другими сигнальными путями регуляции ключевых функций клетки, таких как рост, выживаемость, апоптоз, и участвует в реализации компенсаторно-адаптационных реакций клетки на гипоксию. Современный уровень знаний патофизиологических и патобиохимических процессов, индуцируемых гипоксией непосредственно в клетке и её органеллах, позволяет проводить патогенетическую коррекцию метаболических и функциональных изменений на уровне клеточных структур, предупреждая развитие органных и системных нарушений и, как следствие, развитие многих заболеваний [15, 23,24].

Митохондриальный АТФ-зависимый калиевый канал можно рассматривать в качестве специфической мишени для фармакологического воздействия. Его активация является одним из начальных этапов в процессе адаптации клетки и всего организма к гипоксии [37, 43]. Обнаружен ряд модуляторов канала, влияющих на его активность. В связи с этим существует перспектива использования фармакологических модуляторов митохондриального калиевого канала для повышения адаптации организма к гипоксическому состоянию, что особенно актуально при ишемических заболеваниях. Такой подход открывает новое направление поиска эффективных лекарственных средств направленного регулирования процессов срочной и долговременной адаптации организма к гипоксии и ишемии [20, 50]. Однако следует учитывать, что лекарственные вещества, используемые в качестве антигипоксантов, в том числе фармакологические модуляторы митохондриального калиевого канала, в зависимости от дозы и схемы применения могут по-разному влиять на активность митохондриального регуляторного фактора [10, 19]. При определенных условиях их применение дает эффект фармакологического прекондиционирования и повышает резистентность организма к последующему гипоксическому воздействию.

Литература

1. Беленичев И.Ф., Черный В.И., Колесник Ю.М. и др. Рациональная нейропротекция. – Донецк: Издатель Заславский А.Ю., 2009. – 262 с.
2. Горбачева О.С., Венедиктова Н.И., Миронова Г.Д. Изучение кинетики и регуляции цикла калия // Патогенез. – 2011. – Т.9, №3. – С. 26-27.
3. Даниленко Л. М., Покровский М. В., Новиков О. О. и др. Триггерный механизм противоишемического действия эритропоэтина и резвератрола // Научные ведомости БелГУ. Серия Медицина. Фармация. – 2012. – №10, Вып.18/2. – С. 138-142.
4. Дикманов В.В., Новиков В.Е., Марышева В.В., Шабанов П.Д. Антигипоксические свойства производных тиазолоиндола // Обзоры по клин. фармакологии и лек. терапии. – 2011. – Т.9, №3. – С. 60-64.
5. Зарубина И.В. Современные представления о патогенезе гипоксии и ее фармакологической коррекции // Обзоры по клин. фармакологии и лек. терапии. – 2011. – Т.9, №3. – С. 31-48.
6. Зоров Д.Б., Исаев Н.К., Плотников Е.Ю., Силачев Д.Н. Перспективы митохондриальной медицины // Биохимия. – 2013. – Т.78, №9. – С. 1251-1264.
7. Качаева Е.В. Митохондриальный АТФ-чувствительный калиевый канал и его роль в адаптации организма к гипоксии: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. – Пущино, 2007. – 21с.
8. Колесник И.М., Покровский М.В., Гудырев О.С. и др. Дистантное и фармакологическое прекондиционирование – новые возможности стимуляции неоваскулогенеза // Кубанский науч. мед. вестник. – 2010. – № 6. – С. 56-58.
9. Левченкова О.С., Новиков В.Е., Пожилова Е.В. Фармакодинамика и клиническое применение антигипоксантов // Обзоры по клин. Фармакол. и лек. терапии. – 2012. – Т.10, №3. – С. 3-12.
10. Левченкова О.С., Новиков В.Е., Марышева В.В. Антигипоксическая активность соединения ВМ-606 в разные периоды прекондиционирования // Вестник СГМА. – 2013. – Т.12, №4. – С. 35-38.
11. Лукьянова Л.Д. Современные проблемы адаптации к гипоксии. Сигнальные механизмы и их роль в системной регуляции // Пат. физиол. и эксперим. терапия. – 2011. – №1. – С. 3-19.

12. Маркова Е.О., Новиков В.Е., Парфенов Э.А., Пожилова Е.В. Комплексное соединение аскорбиновой кислоты с антигипоксантами и антиоксидантными свойствами // Вестник СГМА. – 2013. – Т.12, №1. – С. 27-32.
13. Миронова Г.Д. Использование модуляторов ионных каналов как возможный путь лечения сердечно-сосудистых заболеваний, окислительного стресса и нейродегенеративных нарушений // Патогенез. – 2011. – Т.9, №3. – С. 47.
14. Миронова Г.Д., Шигаева М.И., Гриценко Е.Н. и др. Особенности работы митохондриального АТФ-зависимого калиевого канала у животных с разной толерантностью к гипоксии до и после курсовой гипоксической тренировки // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 2011. – Т.151, №1. – С. 30-36.
15. Новиков В.Е., Илюхин С.А. Влияние гипоксена на эффективность кислоты ацетилсалициловой при остром воспалении // Эксперим. и клинич. фармакология. – 2013. – Т.76, №4. – С. 32-35.
16. Новиков В.Е., Илюхин С.А., Пожилова Е.В. Влияние метапрота и гипоксена на развитие воспалительной реакции в эксперимента // Обзоры по клин. Фармакол. и лек. терапии. – 2012. – Т.10, №4. – С. 63-66.
17. Новиков В.Е., Климкина Е.И. Влияние гипоксена на морфо-функциональное состояние печени при экзогенной интоксикации // Эксперим. и клинич. фармакология. – 2009. – Т.72, № 5. – С. 43-45.
18. Новиков В.Е., Крюкова Н.О., Новиков А.С. Гастропротекторные свойства мексидола и гипоксена // Эксперим. и клиническая фармакология. – 2010. – Т.73, № 5. – С. 15-18.
19. Новиков В.Е., Левченкова О.С. Влияние амтизола на резистентность организма к острой гипоксии в поздний период прекодиционирования // Науч. ведомости Белгородского гос. университета. Медицина. Фармация. – 2012. – №22 (141), Вып.20. – С. 127-129.
20. Новиков В.Е., Левченкова О.С. Новые направления поиска лекарственных средств с антигипоксической активностью и мишени для их действия // Эксперим. и клинич. фармакология. – 2013. – Т.76, №5. – С. 37-47.
21. Новиков В.Е., Левченкова О.С. Гипоксией индуцированный фактор как мишень фармакологического воздействия // Обзоры по клинич. фармакол. и лек. терапии. – 2013. – Т.11, №2. – С. 8-16.
22. Новиков В.Е., Маркова Е.О., Дьяков М.Ю., Парфенов Э.А. Антигипоксическая активность комплексных соединений на основе аскорбиновой кислоты // Обзоры по клинич. фармакол. и лек. терапии. – 2011. – Т.9, №2. – С. 35-41.
23. Новиков В.Е., Маркова Е.О., Парфенов Э.А. К механизму антигипоксического действия нового комплексного соединения аскорбиновой кислоты // Рос. мед.-биол. вест. им. акад. И.П. Павлова. – 2013. – №2. – С. 59-65.
24. Пожилова Е.В., Новиков В.Е., Новикова А.В. Фармакодинамика и клиническое применение препаратов на основе гидроксипиридина // Вестник СГМА. – 2013. – Т.12, №3. – С. 56-66.
25. Родионова О.М. Сравнительная характеристика кардиотропных эффектов уридина и уридиновых нуклеотидов: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб, 2007. – 23 с.
26. Судаков Н.П., Никифоров С.Б., Константинов Ю.М. и др. Механизмы участия митохондрий в развитии патологических процессов, сопровождающихся ишемией и реперфузией // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2006. – Т.51, №5. – С. 332-336.
27. Шабанов П. Д., Зарубина И. В., Новиков В. Е., Цыган В. Н. Метаболические корректоры гипоксии. – СПб: Информ-Навигатор, 2010. – 916 с.
28. Bajgar R., Seetharaman S., Kowaltowski A.J., Garlid K.D., Pauczek P. Identification and properties of a novel intracellular (mitochondrial) ATP-sensitive potassium channel in brain // J. Biol. Chem. – 2001. – V.276. – P. 33369-33374.
29. Bednarczyk P., Dolovy K., Szewczyk A. Matrix Mg²⁺ regulates mitochondrial ATP-dependent potassium channel from heart // FEBS. – 2005. – V.579. – P. 1625-1632.
30. Bouchier-Hayes L., Lartigue L., Newmeyer D. D. Mitochondria: pharmacological manipulation of cell death // The Journal of Clinical Investigation. – 2005. – V.115, N10. – P. 2640-2647.
31. Dahlem Y., Horn T., Butinas L., Gonoï T., Wolf T., Siemen D. The human mitochondrial KATP channel is modulated by calcium and nitric oxide: a patch-clamp approach // Biochem. Biophys. Acta. – 2004. – V.1656. – P. 46-56.
32. D'Hahan N., Moreau C., Prost A., Jacquet H., Alekseev A., Terzic A., Vivaudou M. Pharmacological plasticity of cardiac ATP-sensitive potassium channels toward diazoxide revealed by ADP // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1999. – V.96. – P. 11962-11967.
33. Ferranti R., Da Silva M., Kowaltowski A. Mitochondrial ATP-sensitive K⁺ channel opening decreases reactive oxygen species generation // FEBS Lett. – 2003. – V.536, N1-3. – P. 51-55.
34. Fikret E., Guido M., Gassanov N. et al. Testosterone induces cytoprotection by activating ATP-sensitive K⁺ channel in the cardiac mitochondrial inner membrane // Circulation. – 2004. – V.110, N19. – P. 3100-3107.
35. Garlid K.D., Pauczek P. The mitochondrial potassium cycle // IUBMB Life. – 2001. – V.52. – P. 153-158.

36. Grigoriev S., Skarga Y.Y., Mironova G.D., Marinov B.S. Regulation of mitochondrial K_{ATP} channel by redox agents // *Biochim. Biophys. Acta.* – 1999. – V.1410, N1. – P. 91-96.
37. Grover G., Garlid K. ATP-sensitive potassium channels: a review of their cardioprotective pharmacology // *J. Mol. Cell Cardiol.* – 2000. – V.32. – P. 677-695.
38. Inoue I., Nagase H., Kishi K., Higuti T. ATP-sensitive K^+ channel in the mitochondrial inner membrane // *Nature.* – 1991. – V.352. – P. 244-247.
39. Krenz M., Oldenburg O., Wimpee H. et al. Opening of ATP-sensitive potassium channels causes generation of free radicals in vascular smooth muscle cells // *Basic Res. Cardiol.* – 2002. – V.97. – P. 365-373.
40. Lukyanova L.D., Sukoyan G.V., Kirova Y.I. Role of proinflammatory factors, nitric oxide, and some parameters of lipid metabolism in the development of immediate adaptation to hypoxia and HIF-1 α accumulation // *Bull. Exp. Biol. Med.* – 2013. – V.154, N5. – P. 597-601.
41. Mironova G.D., Skarga Yu.Yu., Grigoriev S.M., Negoda A.E., Kolomytkin O.V., Marinov B.S. Reconstitution of the mitochondrial ATP-dependent potassium channel into bilayer lipid membrane // *J. Bioenerg. Biomembr.* – 1999 – V.31, N2. – P. 157-161.
42. Mironova G., Negoda A., Marinov B., Paucek P., Costa A., Grigoriev S., Skarga Yu., Garlid K. Functional distinctions between the mitochondrial ATP-dependent K^+ channel (mito K_{ATP}) and its inward rectifier subunit (mitoKIR) // *JBC.* – 2004. – V.279, N31. – P. 32562-32568.
43. O'Rourke B. Evidence for mitochondrial K^+ channels and their role in cardioprotection // *Circ. Res.* – 2004. – V.94. – P. 420-432.
44. Qingdong K., Costa M. Hypoxia-Inducible Factor -1 // *Molec. pharmacol.* – 2006. – V.70, N5. – P. 1469-1480.
45. Sato T, Sasaki N, O'Rourke B, Marbán E. Nicorandil, a potent cardioprotective agent, acts by opening mitochondrial ATP-dependent potassium channel // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2000. – V.35. – P. 514-518.
46. Schild L.R.T., Reiser M., Horn T.F., Wolf G. et al. Nitric oxide produced in rat liver mitochondria causes oxidative stress and impairment of respiration after transient hypoxia // *FASEB J.* – 2003. – V.17. – P. 2194-2201.
47. Tsai C., Su S., Chou T., Lee T. Differential effects of sarcolemmal and mitochondrial K_{ATP} channels activated by 17 β -estradiol on reperfusion arrhythmias and infarct sizes in canine hearts // *J. Pharmacol. Exper. Therap.* – 2002. – V.301. – P. 234-240.
48. Tucker S.J., Gribble F.M., Zhao C., Trapp S. and Ashcroft F.M. Truncation of Kir6.2 produces ATP-sensitive K^+ channels in the absence of the sulphonylurea receptor // *Nature.* – 1997. – V.387. - P. 179-183.
49. Zhang D., Chen Y., Campbell W., Zou A., Gross G., Li P. Characteristics and superoxide-induced activation of reconstituted myocardial mitochondrial ATP-sensitive potassium channel // *Circ. Res.* – 2001. – V.89. – P. 1177-1173.
50. Zhang Z., Yan J., Chang Y. et al. Hypoxia Inducible Factor-1 as a target for neurodegenerative diseases // *Current Medicinal Chem.* – 2011. – V.18, N28. – P. 4335-4343.

Информация об авторах

Новиков Василий Егорович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии. ГБОУ ВПО Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: nau@sgma.info

Левченкова Ольга Сергеевна – кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры фармакологии. ГБОУ ВПО Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: os.levchenkova@gmail.com

Пожилова Елена Васильевна – ассистент кафедры ортопедической стоматологии с курсом ортодонтии ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: nau@sgma.info