

# МИТОХОНДРИАЛЬНЫЙ АТФ-ЗАВИСИМЫЙ КАЛИЕВЫЙ КАНАЛ И ЕГО ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ МОДУЛЯТОРЫ

УДК 615.015:616-001.8  
DOI: 10.17816/RCF14129-36

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

ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, Смоленск, Россия

Статья принята к печати 04.12.2015

## **Ключевые слова:**

митохондриальный АТФ-зависимый калиевый канал (миток<sub>АТФ</sub>); гипоксия; ишемия.

## **Резюме**

В обзоре представлен анализ современных научных исследований о роли митохондриального АТФ-зависимого калиевого канала (миток<sub>АТФ</sub>) в регуляции метаболических процессов клетки. Рассматриваются механиз-

мы адаптации клетки к состояниям гипоксии и ишемии с участием миток<sub>АТФ</sub>. Обсуждается возможность фармакологической модуляции активности миток<sub>АТФ</sub> 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.

## THE MITOCHONDRIAL ATP-DEPENDENT POTASSIUM CHANNEL AND ITS PHARMACOLOGICAL MODULATORS

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

Smolensk State Medical University, Russia

For citation: Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy, 2016, vol. 14, No. 1, pp. 29-36

Accepted: 04.12.2015

◆ **Keywords:** mitochondrial ATP-dependent potassium channel (mitoK<sub>АТФ</sub>); hypoxia; ischemia.

◆ **Abstract:** This review is devoted to analysis of current research about the role of mitochondrial ATP-dependent potassium channel (mitoK<sub>АТФ</sub>) in the regulation of metabolic processes of the cell. The mechanisms of cell adaptation to hypoxia and ischemia involving

mitoK<sub>АТФ</sub> is considered in the article. The opportunity of pharmacological modulation of mitoK<sub>АТФ</sub> 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.

## **ВВЕДЕНИЕ**

Функциональная активность митохондрий, как известно, во многом определяет жизнедеятельность клеток и всего организма. В экспериментальных исследованиях показано большое значение нарушений функций митохондрий в развитии различных патологических состояний [15, 19, 20, 31]. 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 [5, 33, 38]. 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. В митохондриях клеток обнаружены молекулярные структу-

ры, участвующие в регуляции процессов клеточной адаптации к воздействию экстремальных факторов, включая состояния гипоксии и ишемии [10, 25, 27].

Вопросы повышения резистентности организма к развитию гипоксии и ишемии все больше привлекают внимание ученых, поскольку эти состояния в той или иной мере сопутствуют течению многих заболеваний, а также возникают в результате воздействия на организм различных экстремальных факторов [3, 12, 17, 18, 21, 28]. В последние годы вскрыты фундаментальные механизмы формирования состояния гипоксии различного генеза и индуцируемых ею нарушений метаболических и функциональных процессов на уровне клетки и субклеточных структур. В системной регуляции процессов адаптации клетки и всего организма к гипоксии выделен ряд регуляторных факторов, принимающих непосредственное участие в индукции механизмов адаптации [4, 8, 11, 50]. Эти факторы могут выступать специфическими мишенями для воздействия фармаколо-

гических агентов, что открывает перспективные возможности поиска и разработки новых лекарственных средств для эффективной фармакотерапии состояний гипоксии и ишемии [24, 46]. Перспективными мишенями для фармакологического воздействия являются митохондриальные структуры, являющиеся физиологическими регуляторными факторами функции клеток.

Одним из наиболее изученных митохондриальных факторов, регулирующих метаболическую и функциональную активность клетки, является митохондриальный АТФ-зависимый калиевый канал (миток<sub>АТФ</sub>). 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<sup>+</sup>-АТФ-зависимых каналов в индукции реакций адаптации организма к гипоксии [1, 14], поэтому данная митохондриальная молекулярная структура, по всей видимости, может являться специфической мишенью для действия лекарственных веществ с антигипоксической активностью.

### СТРУКТУРА И ФУНКЦИЯ МИТОХОНДРИАЛЬНОГО АТФ-ЗАВИСИМОГО КАЛИЕВОГО КАНАЛА

Митохондриальный АТФ-зависимый калиевый канал (миток<sub>АТФ</sub>) 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 (миток<sub>АТФ</sub>) [6]. По структуре он близок к цитоплазматическому калиевому каналу (циток<sub>АТФ</sub>) и состоит из канальной субъединицы [48] и регуляторной [36]. Канальная субъединица имеет молекулярную массу 43–46 кДа и формирует собственно АТФ-зависимый калиевый канал, который не регулируется специфическими модуляторами ка-

нала. 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 [36].

Миток<sub>АТФ</sub> 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 [48], и рецептора, чувствительного к сульфонилмочевине и поэтому названного митоSUR [36]. Подтверждением гетерогенности структурных белковых компонентов миток<sub>АТФ</sub>-канала являются экспериментальные данные. Так, белок с молекулярной массой 55 кДа, выделенный из внутренней мембраны митохондрий печени крысы, который формирует АТФ-зависимые каналы (митокKIR), не ингибируется глибенкламидом и специфическим ингибитором миток<sub>АТФ</sub> 5-HD и не активируется кромакалимом и диазоксидом. В то же время указанные модуляторы изменяли АТФ-зависимый калиевый транспорт в изолированных целых митохондриях [48]. Такие же различия были обнаружены при сравнительном изучении влияния модуляторов на цитоKIR и целый цитоK<sub>АТФ</sub>. Целый цитоK<sub>АТФ</sub> 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 (миток<sub>АТФ</sub> и цитоK<sub>АТФ</sub>) локализован, вероятно, на канальной субъединице, а регуляторная субъединица повышает сродство канальной субъединицы к АТФ и обеспечивает чувствительность целого канала к активаторам и ингибиторам [54].

Миток<sub>АТФ</sub> функционирует в системе митохондриального калиевого цикла (рис. 1). В митохондриях существует две системы транспорта калия: система унипортера, осуществляющего вход калия по электрохимическому потенциалу, и K<sup>+</sup>/H<sup>+</sup>-обменник, транспортирующий калий из митохондрий в обмен на H<sup>+</sup>. Эти системы транспорта калия в митохондриях формируют так называемый калиевый цикл. Первым

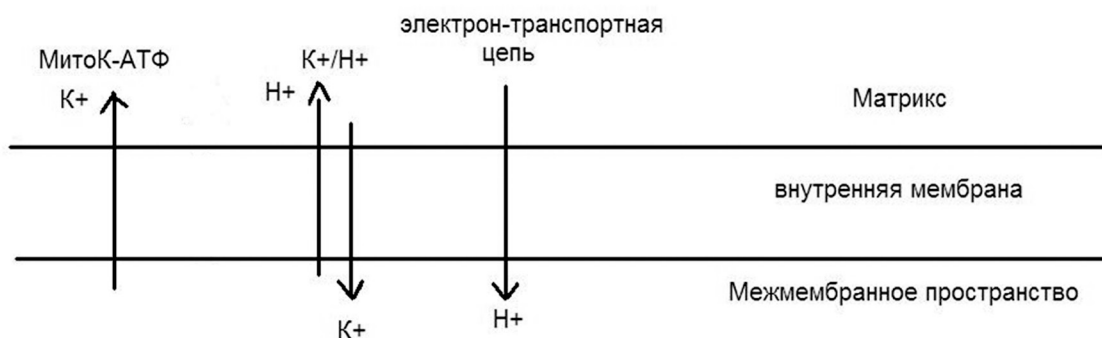


Рисунок 1. Митохондриальный калиевый цикл

компонентом этого цикла, выполняющим функцию унипортера, является белок-канал с молекулярной массой 55 кДа [47]. Этот белок в бислойных липидных мембранах митохондрий формирует селективные для ионов калия каналы, которые ингибируются АТФ (миток<sub>АТФ</sub>). Существование природного ингибитора канала вполне логично, так как закрытие канала предотвращает неконтролируемое набухание митохондрий. Миток<sub>АТФ</sub> был обнаружен во внутренней мембране интактных митохондрий [37, 39, 41].

Другим компонентом калиевого цикла является K<sup>+</sup>/H<sup>+</sup>-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 миток<sub>АТФ</sub> кратковременно сдвигает баланс между K<sup>+</sup>-унипортером и K<sup>+</sup>/H<sup>+</sup>-антипортером до тех пор, пока скорость выхода K<sup>+</sup> через последний не достигает скорости входа K<sup>+</sup>.

Изучение свойств миток<sub>АТФ</sub> показало, что он относится к семейству АТФ-зависимых калиевых каналов (ингибируется физиологическими концентрациями АТФ) и, являясь селективным для калия, обладает выпрямляющими свойствами, то есть имеет разные скорости транспорта калия в зависимости от направления переноса ионов. Было установлено, что миток<sub>АТФ</sub> участвует в поддержании функциональной активности митохондрий, что способствует адаптации организма к экстремальным воздействиям (включая гипоксию и ишемию). На этом основании стала широко изучаться роль миток<sub>АТФ</sub> в кардиопротекции [44, 49].

Функционирование миток<sub>АТФ</sub> зависит от редокс-состояния активных групп белка-канала. Установлено, что окислительно-восстановительные агенты модулируют работу миток<sub>АТФ</sub>. Например, донор электронов *n*-диметиламиноэтилбензоат активирует миток<sub>АТФ</sub>, а акцептор электронов пеларгонидин ингибирует канал [43], 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<sup>+</sup>/НАДН [26]. Такие сдвиги могут привести

к модификации тиоловых групп цистеинов. В экспериментах со встроенным в мембраны миток<sub>АТФ</sub> 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 [55]. При этом вероятность открытого состояния миток<sub>АТФ</sub> возрастала приблизительно в три 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-синтетазы — mtNOS [52]. Было показано, что образованный в тканях NO обладает активирующим действием на миток<sub>АТФ</sub> [45]. 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<sup>-</sup>. Предполагают, что активирующий эффект NO и пероксинитрита (ONOO<sup>-</sup>) на миток<sub>АТФ</sub> осуществляется через активацию протеинкиназы С.

### ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ МОДУЛЯТОРЫ МИТОХОНДРИАЛЬНОГО АТФ-ЗАВИСИМОГО КАЛИЕВОГО КАНАЛА

К настоящему времени обнаружено большое количество фармакологических агентов, выступающих в роли активаторов или ингибиторов миток<sub>АТФ</sub> [49]. Среди рассматриваемых активаторов канала можно назвать диазоксид и никорандил, среди ингибиторов — 5-HD, МСС-134 и глибенкламид. Модуляторы митохондриального и цитоплазматического калиевых каналов представлены в таблице 1. Как следует из таблицы, многие вещества оказывают модулирующее влияние не только на миток<sub>АТФ</sub>, но и на циток<sub>АТФ</sub>, что позволяет рассматривать миток<sub>АТФ</sub> как изоформу циток<sub>АТФ</sub>.

Во многих исследованиях показано, что селективность действия модулятора зависит прежде все-

■ Таблица 1. Модуляторы митохондриального и цитоплазматического АТФ-зависимых калиевых каналов

Модуляторы	Миток <sub>АТФ</sub>	Миток <sub>АТФ</sub> и циток <sub>АТФ</sub>	Циток <sub>АТФ</sub>
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

го от используемых концентраций, а также от типа изучаемых клеток и условий эксперимента. Диазоксид и никорандил, например, активируют митоK<sub>АТФ</sub>, но в более высоких концентрациях также активируют и калиевые каналы цитоплазматической мембраны цитоK<sub>АТФ</sub> [40, 51]. 5-HD помимо митоK<sub>АТФ</sub> ингибирует при низких значениях pH цитоK<sub>АТФ</sub>.

Активация митоK<sub>АТФ</sub> играет существенную роль в защите миокарда при ишемии. Найден целый ряд синтетических активаторов митоK<sub>АТФ</sub>, являющихся потенциальными кардиопротекторами. Обнаружен эффективный природный метаболический активатор митоK<sub>АТФ</sub> — уридин-5'-дифосфат (УДФ) [13]. Показано, что и другие дифосфонуклеотиды (АДФ, ГДФ) являются активаторами канала, но наиболее выраженный эффект вызывает уридиндифосфат (УДФ) [48]. Этот фосфонуклеотид активирует митоK<sub>АТФ</sub>-канал в микромолярных концентрациях.

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<sub>АТФ</sub>, таких как глибенкламид, что подтверждает существенную роль этого канала в защите сердца от ишемии [32].

Функцию метаболических регуляторов митохондриального калиевого канала могут выполнять некоторые гормоны. Например, половые гормоны β-эстрадиол и тестостерон оказывают активирующее действие на митоK<sub>АТФ</sub>-канал, в то время как прогестерон ингибирует его канальную субъединицу. Женский половой гормон β-эстрадиол активирует митоK<sub>АТФ</sub> и обладает кардиопротекторным действием, которое снимается 5-HD [53]. Мужской половой гормон тестостерон также оказывал как активирующее митоK<sub>АТФ</sub>, так и кардиопротекторное действие [42].

Известно, что кратковременные повторяющиеся эпизоды гипоксии или ишемии вызывают эффект физического прекондиционирования (долгосрочная адаптация к воздействию экстремального фактора). Фармакологическое открытие митоK<sub>АТФ</sub>-канала практически имитирует эффект физического прекондиционирования, вызываемый кратковременными сублетальными по интенсивности эпизодами ишемии, что дает возможность проводить фармакологическое прекондиционирование путем таргетного воздействия на митоK<sub>АТФ</sub>. В ряде работ показано, что эритропоэтин и резвератрол могут выступать в качестве средств, вызывающих развитие феномена прекондиционирования, осуществляя реализацию естественных механизмов защиты от ишемии за счет активации АТФ-зависимых калиевых каналов и биосинтеза оксида азота. Так, в экс-

периментах 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 [2, 7].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В механизмах адаптации организма к состояниям гипоксии и ишемии важнейшую роль играют митохондриальные регуляторные факторы. 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 [25, 35]. Анализ литературы показал, что в сложной 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 ее органеллах, позволяет проводить патогенетическую коррекцию метаболических и функциональных изменений на уровне субклеточных структур, предупреждая развитие органных и системных нарушений и, как следствие, развитие многих заболеваний [16, 29, 30, 34].

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 [44, 49]. В экспериментальных и клинических исследованиях обнаружен ряд модуляторов канала, способных изменять 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 регулирования процессов срочной и долговременной адаптации организма к гипоксии и ишемии [23, 56]. Однако следует учитывать, что лекарственные вещества, используе-

мые в качестве антигипоксантов, в том числе фармакологические модуляторы митохондриального калиевого канала, в зависимости от дозы и схемы применения могут по-разному влиять на активность митохондриальных регуляторных факторов [9, 22]. При определенных условиях их применение дает эффект фармакологического преколонирования и повышает резистентность организма к последующему гипоксическому воздействию.

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Горбачева О.С., Венедиктова Н.И., Миронова Г.Д. Изучение кинетики и регуляции цикла калия // Патогенез. — 2011. — Т.9. — №3. — С.26–27. [Gorbachyova OS, Venediktova NI, Mironova GD. Study of kinetics and regulation of potassium cycle. *Patogenez*. 2011;9 (3):26-27. (In Russ).]
2. Даниленко Л.М., Покровский М.В., Новиков О.О., и др. Триггерный механизм противоишемического действия эритропоэтина и резвератрола // Науч. ведомости БелГУ. Серия «Медицина. Фармация». — 2012. — № 10. — Вып. 18/2. — С. 138–142. [Danilenko LM, Pokrovsky MV, Novikov OO. Trigger mechanism of antiischemic effect of erythropoietine and resveratrol. *Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Meditsina. Farmatsiya*. 2012;10 (18/2):138-142. (In Russ).]
3. Дикманов В.В., Новиков В.Е., Марышева В.В., Шабанов П.Д. Антигипоксические свойства производных тиазолоиндола // Обз. по клин. фармакол. и лек. терапии. — 2011. — Т. 9. — № 3. — С. 60–64. [Dikmanov VV, Novikov VE, Marysheva VV, Shabanov PD. Antihypoxic properties of thiazoloindole derivatives. *Obzory po klinicheskoi farmacologii i lekarstvennoi terapii*. 2011;9 (3):60-64. (In Russ).]
4. Зарубина И.В. Современные представления о патогенезе гипоксии и ее фармакологической коррекции // Обз. по клин. фармакол. и лек. терапии. — 2011. — Т. 9. — № 3. — С. 31–48. [Zarubina IV. Modern veivs of pathogenesis of hypoxia and its pharmacological corrections. *Obzory po klinicheskoi farmacologii i lekarstvennoi terapii*. 2011;9 (3):31-48. (In Russ).]
5. Зоров Д.Б., Исаев Н.К., Плотников Е.Ю., Силачев Д.Н. Перспективы митохондриальной медицины // Биохимия. — 2013. — Т. 78. — № 9. — С. 1251–1264. [Zorov DB, Isaev NK, Plotnikov EY, Silachev DN. Perspectives of mitochondrial medicine. *Biokhimiya*. 2013;78(9):1251-1264. (In Russ).]
6. Качаева Е.В. Митохондриальный АТФ-чувствительный калиевый канал и его роль в адаптации организма к гипоксии: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. — Пушкино, 2007. — 21 с. [Kachaeva EV. Mitochondrial ATP-sensitive potassium channel and its role in adaptation of the organism to hypoxia [dissertation]. Pushchino; 2007. 21 p. (In Russ).]
7. Колесник И.М., Покровский М.В., Гудырев О.С., и др. Дистантное и фармакологическое преколонирование — новые возможности стимуляции неоваскулогенеза // Кубанский науч. мед. вестник. — 2010. — № 6. — С. 56–58. [Kolesnik IM, Pokrovsky MV, Gudyrev OS, et al. Distant and pharmacological preconditioning — new possibilities for neovasculogenesis stimulation. *Kubanskii nauchnyi meditsinskii vestnik*. 2010;6:56-58. (In Russ).]
8. Левченкова О.С., Новиков В.Е., Пожилова Е.В. Фармакодинамика и клиническое применение антигипоксантов // Обз. по клин. фармакол. и лек. терапии. — 2012. — Т. 10. — № 3. — С. 3–12. [Levchenkova OS, Novikov VE, Pozhilova EV. Pharmacodynamics and clinical use of antihypoxants. *Obzory po klinicheskoi farmacologii i lekarstvennoi terapii*. 2012;10(3):3-12. (In Russ).]
9. Левченкова О.С., Новиков В.Е., Марышева В.В. Антигипоксическая активность соединения VM-606 в разные периоды преколонирования // Вестник Смоленской гос. мед. академии. — 2013. — Т. 12. — № 4. — С. 35–38. [Levchenkova OS, Novikov VE, Marysheva VV. Antihypoxic activity of the compound VM-606 in different periods of preconditioning. *Vestnik Smolenskoii gosudarstvennoii meditsinskoi akademii*. 2013;12(4):35-38. (In Russ).]
10. Левченкова О.С., Новиков В.Е. Индукторы регуляторного фактора адаптации к гипоксии // Рос. мед.-биол. вестник им. акад. И.П. Павлова. — 2014. — № 2. — С. 134–144. [Levchenkova OS, Novikov VE. Inductors of regulatory factor of adaptation to hypoxia. *Rossiiskii mediko-biologicheskii vestnik imeni I.P. Pavlova*. 2014;2:134-144. (In Russ).]
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. [Lukyanova LD. Modern problems of adaptation to hypoxia. Signal mechanisms and its role in systemic regulation. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimentalnaya terapiya*. 2011;1:3-19. (In Russ).]
12. Маркова Е.О., Новиков В.Е., Парфенов Э.А., Пожилова Е.В. Комплексное соединение аскорбиновой кислоты с антигипоксическими и антиоксидантными свойствами // Вестник Смоленской гос. мед. академии. — 2013. — Т. 12. — № 1. — С. 27–32. [Markova EO, Novikov VE, Pargenov EA, Pozhilova EV. Complex compound of ascorbic acid with antihypoxant and antioxidant properties. *Vestnik Smolenskoii gosudarstvennoii meditsinskoi akademii*. 2013;12(1):27-32. (In Russ).]
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. [Mironova GD. Usage of ionic channels modulators as a possible way to treat cardiovascular diseases, oxidative stress and neurodegenerative disorders. *Patogenez*. 2011;9(3):47. (In Russ).]
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 трени-

- ровки // Бюл. эксперим. биол. и медицины. — 2011. — Т. 151. — № 1. — С. 30–36. [Mironova GD, Shigaeva MI, Gritsenko EN, et al. Peculiarities of work of mitochondrial ATP-dependent potassium channel in animals with different tolerance to hypoxia before and after hypoxic training course. *Byulleten eksperimentalnoi biologii i meditsiny*. 2011;151(1):30-36. (In Russ).]
15. Новиков В.Е. Возможности фармакологической нейропротекции при черепно-мозговой травме // Психофармакол. и биол. наркологию. — 2007. — Т. 7. — № 2. — С. 1500–1509. [Novikov VE. Possibilities of pharmacological neuroprotection in the brain trauma. *Psychofarmakologiya i biologicheskaya narkologiya*. 2007;7(2):1500-1509. (In Russ).]
  16. Новиков В.Е., Илюхин С.А. Влияние гипоксена на эффективность кислоты ацетилсалициловой при остром воспалении // Эксперим. и клиническая фармакология. — 2013. — Т. 76. — № 4. — С. 32–35. [Novikov V.E., Ilyukhin S.A. Effect of hypoxen on efficacy of acetylsalicylic acid in an acute inflammation. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya farmakologiya*. 2013;76(4):32-35. (In Russ).]
  17. Новиков В.Е., Илюхин С.А., Пожилова Е.В. Влияние метапрота и гипоксена на развитие воспалительной реакции в эксперимента // Обз. по клин. фармакол. и лек. терапии. — 2012. — Т. 10. — № 4. — С. 63–66. [Novikov V.E., Ilyukhin SA, Pozhilova EV. Effect of metaprot and hypoxen on inflammation reaction development in the experiment. *Obzory po klinicheskoi farmacologii i lekarstvennoi terapii*. 2012;10(4):63-66. (In Russ).]
  18. 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. [Novikov VE, Klimkina EI. Effect of hypoxen on morphofunctional state of the liver in exogenous intoxication. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya farmakologiya*. 2009;72(5):43-45. (In Russ).]
  19. Новиков В.Е., Ковалева Л.А. Влияние веществ с ноотропной активностью на окислительное фосфорилирование в митохондриях мозга при острой черепно-мозговой травме // Эксперим. и клинич. фармакология. — 1997. — Т. 60. — № 1. — С. 59–61. [Novikov VE, Kovaleva LA. Effect of drugs with nootropic activity on oxidative phosphorylation in the brain mitochondria after acute brain trauma. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya farmakologiya*. 1997;60(1):59-61. (In Russ).]
  20. Новиков В.Е., Ковалева Л.А. Влияние ноотропов на функцию митохондрий мозга в динамике черепно-мозговой травмы в возрастном аспекте // Экспериментальная и клиническая фармакология. — 1998. — Т. 61. — № 2. — С. 65–68. [Novikov VE, Kovaleva LA. Effect of nootropics on the brain mitochondrial function in dynamics of cerebral trauma in aged aspect. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya farmakologiya*. 1998;61(2):65-68 (In Russ).]
  21. Новиков В.Е., Крюкова Н.О., Новиков А.С. Гастропротекторные свойства мексидола и гипоксена // Эксперим. и клинич. фармакология. — 2010. — Т. 73. — № 5. — С. 15–18. [Novikov VE, Kryukova NO, Novikov AS. Gastroprotective properties of mexidol and hypoxen. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya farmakologiya*. 2010;73(5):15-18. (In Russ).]
  22. Новиков В.Е., Левченкова О.С. Влияние амтизола на резистентность организма к острой гипоксии в поздний период прекондиционирования // Науч. ведомости Белгородского гос. ун-та. Серия «Медицина. Фармация». — 2012. — № 22 (141). — Вып. 20. — С. 127–129. [Novikov VE, Levchenkova OC. Effect of amtizol on the organism resistance to acute hypoxia in the late period of preconditioning. *Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Meditsina. Farmatsiya*. 2012;22(20):127-129. (In Russ).]
  23. 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. [Novikov VE, Levchenkova OC. New directions of search of pharmacological drugs with antihypoxic activity and targets for its action. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya farmakologiya*. 2013;76(5):37-47. (In Russ).]
  24. Новиков В.Е., Левченкова О.С. Гипоксией индуцированный фактор как мишень фармакологического воздействия // Обз. по клин. фармакол. и лек. терапии. — 2013. — Т. 11. — № 2. — С. 8–16. [Novikov VE, Levchenkova OC. Hypoxia inducible factor as a target of pharmacological action. *Obzory po klinicheskoi farmacologii i lekarstvennoi terapii*. 2013;11(2):8-16. (In Russ).]
  25. Новиков В.Е., Левченкова О.С. Митохондриальные мишени для фармакологической регуляции адаптации клетки к воздействию гипоксии // Обз. по клин. фармакол. и лек. терапии. — 2014. — Т. 12. — № 2. — С. 28–35. [Novikov VE, Levchenkova OC. Mitochondrial targets for pharmacological regulation of adaptation to hypoxia exposure. *Obzory po klinicheskoi farmacologii i lekarstvennoi terapii*. 2014;12(2):28-35. (In Russ).]
  26. Новиков В.Е., Левченкова О.С., Пожилова Е.В. Роль активных форм кислорода в физиологии и патологии клетки и их фармакологическая регуляция // Обз. по клин. фармакол. и лек. терапии. — 2014. — Т. 12. — № 4. — С. 13–21. [Novikov VE, Levchenkova OC, Pozhilova EV. Role of active forms of oxygen in the cell physiology and pathology and its pharmacological regulation. *Obzory po klinicheskoi farmacologii i lekarstvennoi terapii*. 2014;12(4):13-21. (In Russ).]
  27. Новиков В.Е., Лосенкова С.О. Фармакология производных 3-оксипиридина // Обз. по клин. фармакол. и лек. терапии. — 2004. — Т. 3. — № 1. — С. 2–14. [Novikov VE, Losenkova SO. Pharmacology of 3-hydroxypyridine derivatives. *Obzory po klinicheskoi farmacologii i lekarstvennoi terapii*. 2004;3(1):2-14. (In Russ).]
  28. Новиков В.Е., Маркова Е.О., Дьяков М.Ю., Парфенов Э.А. Антигипоксическая активность комплексных соединений на основе аскорбиновой кислоты // Обз. по клин. фармакол. и лек. терапии. — 2011. — Т. 9. — № 2. — С. 35–41. [Novikov VE, Markova EO, Diakov MY,

- Parfenov EA. Antihypoxic activity of complex compounds on the basis of ascorbinic acid. *Obzory po klinicheskoi farmacologii i lekarstvennoi terapii*. 2011;9(2):35-41 (In Russ).]
29. Новиков В. Е., Маркова Е. О., Парфенов Э. А. К механизму антигипоксического действия нового комплексного соединения аскорбиновой кислоты // Рос. мед.-биол. вестник им. акад. И. П. Павлова. — 2013. — № 2. — С. 59–65. [Novikov VE, Markova EO, Parfenov EA. To the mechanism of a new complex compound of ascorbinic acid. *Rossiiskii mediko-biologicheskii vestnik imeni I. P. Pavlova*. 2013;2:59-65. (In Russ).]
  30. Пожилова Е. В., Новиков В. Е., Новикова А. В. Фармакодинамика и клиническое применение препаратов на основе гидроксипиридина // Вестник Смоленской гос. мед. академии. — 2013. — Т. 12. — № 3. — С. 56–66. [Pozhilova EV, Novikov VE, Novikova AV. Pharmacodynamics and clinical use of drugs based on hydroxypyridine. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj meditsinskoi akademii*. 2013;12(3):56-66. (In Russ).]
  31. Пожилова Е. В., Новиков В. Е., Левченкова О. С. Регуляторная роль митохондриальной поры и возможности ее фармакологической модуляции // Обз. по клин. фармакол. и лек. терапии. — 2014. — Т. 12. — № 3. — С. 13–19. [Pozhilova EV, Novikov VE, Levchenkova OS. Regulatory role of mitochondrial pore and possibilities of its pharmacological modulation. *Obzory po klinicheskoi farmacologii i lekarstvennoi terapii*. 2014;12(3):13-19. (In Russ).]
  32. Родионова О. М. Сравнительная характеристика кардиотропных эффектов уридина и уридиновых нуклеотидов: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — СПб., 2007. — 23 с. [Rodionova OM. Comparative characteristics of cardiotropic effects of uridine and uridine nucleotides. [dissertation]. Saint Petersburg; 2007. 23 p. (In Russ).]
  33. Судаков Н. П., Никифоров С. Б., Константинов Ю. М., и др. Механизмы участия митохондрий в развитии патологических процессов, сопровождающихся ишемией и реперфузией // Бюл. ВЧНЦ СО РАМН. — 2006. — Т. 51. — № 5. — С. 332–336. [Sudakov NP, Nikiforov SB, Konstantinov YM, et al. Mechanisms of mitochondria participation in development of pathological processes accompanied by ischemia and reperfusion. *Byulleten VSNT SO RAMN*. 2006;51(5):332-226. (In Russ).]
  34. Тургенева Л. Б., Новиков В. Е., Пожилова Е. В. Лечение воспалительных заболеваний пародонта мексидолом // Патогенез. — 2011. — Т. 9. — № 3. — С. 67. [Turgeneva LB, Novikov VE, Pozhilova EV. Treatment of inflammatory diseases of parodont by mexidol. *Patogenez*. 2011;9(3):67. (In Russ).]
  35. Шабанов П. Д., Зарубина И. В., Новиков В. Е., Цыган В. Н. Метаболические корректоры гипоксии. — СПб.: Информ-Навигатор, 2010. — 916 с. [Shabanov PD, Zarubina IV, Novikov VE, Tsygan VN. Metabolic correctors of hypoxia. Saint Petersburg: Inform-Navigator; 2010. 916 p. (In Russ).]
  36. Bajgar R, Seetharaman S, Kowaltowski AJ, Garlid KD, Paucek P. Identification and properties of a novel intracellular (mitochondrial) ATP-sensitive potassium channel in brain. *J Biol Chem*. 2001;276:33369-33374. doi: 10.1074/jbc.M103320200.
  37. Bednarczyk P, Dolovy K, Szewczyk A. Matrix Mg<sup>2+</sup> regulates mitochondrial ATP-dependent potassium channel from heart. *FEBS*. 2005;579:1625-1632. doi: 10.1016/j.febslet.2005.01.077.
  38. Bouchier-Hayes L, Lartigue L, Newmeyer DD. Mitochondria: pharmacological manipulation of cell death. *The Jof Clinical Investigation*. 2005;115(10):2640-2647. doi: 10.1172/JCI26274.
  39. Dahlem Y, Horn T, Butinas L, Gonoj 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;1656:46-56. doi: 10.1016/j.bbabi.2004.01.003.
  40. 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;96:11962-11967. doi: 10.1073/pnas.96.21.12162.
  41. Ferranti R, Da Silva M, Kowaltowski A. Mitochondrial ATP-sensitive K<sup>+</sup> channel opening decreases reactive oxygen species generation. *FEBS Lett*. 2003;536(1-3):51-55. doi: 10.1016/S0014-5793(03)00007-3.
  42. Fikret E, Guido M, Gassanov N, et al. Testosterone induces cytoprotection by activating ATP-sensitive K<sup>+</sup> channel in the cardiac mitochondrial inner membrane. *Circulation*. 2004;110(19):3100-3107. doi: 10.1161/01.CIR.0000146900.84943.E0.
  43. Grigoriev S, Skarga YY, Mironova GD, Marinov BS. Regulation of mitochondrial K<sub>ATP</sub> channel by redox agents. *Biochim Biophys Acta*. 1999;1410(1):91-96. doi: 10.1016/S0005-2728(98)00179-0.
  44. Grover G, Garlid K. ATP-sensitive potassium channels: a review of their cardioprotective pharmacology. *J Mol Cell Cardiol*. 2000;32:677-695. doi: 10.1006/jmcc.2000.1111.
  45. 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;97:365-373. doi: 10.1007/s003950200045.
  46. Lukyanova LD, Sukoyan GV, Kirova YI. Role of proinflammatory factors, nitric oxide, and some parameters of lipid metabolism in the development of immediate adaptation to hypoxia and HIF-1 $\alpha$  accumulation. *Bull Exp Biol Med*. 2013;154(5):597-601. doi: 10.1007/s10517-013-2008-5.
  47. Mironova GD, Skarga YY, Grigoriev SM, Negoda AE, Kolomytkin OV, Marinov BS. Reconstitution of the mitochondrial ATP-dependent potassium channel into bilayer lipid membrane. *J Bioenerg Biomembr*. 1999;31(2):157-161. doi: 10.1023/A:1005408029549/
  48. Mironova G, Negoda A, Marinov B, et al. Functional distinctions between the mitochondrial ATP-dependent K<sup>+</sup> channel (mito K<sub>ATP</sub>) and its inward rectifier subunit (mitoKIR). *JBC*. 2004;279(31):32562-32568. doi: 10.1074/jbc.M401115200.

49. O'Rourke B. Evidence for mitochondrial K<sup>+</sup> channels and their role in cardioprotection. *Circ Res.* 2004;94:420-432. doi: 10.1161/01.RES.0000117583.66950.43.
50. Qingdong K, Costa M. Hypoxia-Inducible Factor-1. *Molecular pharmacology.* 2006;70(5):1469-1480. doi: 10.1124/mol.106.027029.
51. 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;35:514-518. doi: 10.1016/S0735-1097(99)00552-5.
52. Schild LRT, Reiser M, Horn TF, Wolf G, et al. Nitric oxide produced in rat liver mitochondria causes oxidative stress and impairment of respiration after transient hypoxia. *FASEB J.* 2003;17:2194-2201. doi: 10.1096/fj.02-1170com.
53. Tsai C, Su S, Chou T, Lee T. Differential effects of sarcolemmal and mitochondrial K<sub>ATP</sub> channels activated by 17β-estradiol on reperfusion arrhythmias and infarct sizes in canine hearts. *J Pharmacol Exper Therap.* 2002;301:234-240. doi: 10.1124/jpet.301.1.234.
54. Tucker SJ, Gribble FM, Zhao C, Trapp S, Ashcroft FM. Truncation of Kir6.2 produces ATP-sensitive K<sup>+</sup> channels in the absence of the sulphonylurea receptor. *Nature.* 1997;387:179-183. doi: 10.1038/387179a0.
55. 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;89:1177-1173. doi: 10.1161/hh2401.101752.
56. Zhang Z, Yan J, Chang Y, et al. Hypoxia Inducible Factor-1 as a target for neurodegenerative diseases. *Current Medicinal Chemistry.* 2011;18(28):4335-4343. doi: 10.2174/092986711797200426.

◆ Информация об авторах

*Елена Васильевна Пожилова* — соискатель кафедры фармакологии. ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава РФ. E-mail: nau@sgma.info.

*Василий Егорович Новиков* — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии. ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава РФ. E-mail: nau@sgma.info.

*Ольга Сергеевна Левченкова* — канд. мед. наук, старший преподаватель кафедры фармакологии. ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава РФ. E-mail: os.levchenkova@gmail.com.

*Elena V. Pogilova* — Postgraduate Fellow, Dept. of Pharmacology. Smolensk State Medical University. E-mail: nau@sgma.info.

*Vasily E. Novikov* — Doctor of Medical Sciences, professor, Head of the Department of Pharmacology. Smolensk State Medical University. E-mail: nau@sgma.info.

*Olga S. Levchenkova* — PhD (Pharmacology), Senior Lecturer, Dept. of Pharmacology. Smolensk State Medical University. E-mail: os.levchenkova@gmail.com.