

МИТОХОНДРИАЛЬНЫЕ МИШЕНИ ДЛЯ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ РЕГУЛЯЦИИ АДАПТАЦИИ КЛЕТКИ К ВОЗДЕЙСТВИЮ ГИПОКСИИ

УДК 615.015:616–001.8

© **В. Е. Новиков, О. С. Левченкова**

ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России, г. Смоленск, Россия

Ключевые слова

митохондриальный АТФ-зависимый калиевый канал ($mitoK_{ATP}$); митохондриальная мегапора ($mPTP$); митохондриальная синтаза оксида азота ($mtNOS$); активные формы кислорода (АФК); образующиеся в митохондриях; гипоксия; ишемия.

Резюме

В обзоре изложены современные представления о роли ряда митохондриальных факторов в регуляции процессов адаптации клетки к состояниям гипоксии и ишемии. Рассматриваются механизмы адаптации клетки с участием таких факторов, как митохондриальный АТФ-зависимый калиевый канал, митохондриальная мегапора, митохондриальная синтаза оксида азота, активные формы кислорода, образующиеся в митохондриях. Обсуждается возможность фармакологической регуляции процессов адаптации клетки путем таргетного воздействия на митохондриальные мишени. Такой подход представляется перспективным направлением поиска новых лекарственных средств для коррекции заболеваний, в генезе которых имеют место состояния гипоксии и ишемии.

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, 18, 19, 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, 11, 12, 38]. Эти факторы могут выступать специфиче-

скими 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, 35].

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 [27, 30]. В действительности, на митохондриях сходятся 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 важными мишенями для фармакологического воздействия в условиях гипоксии и ишемии.

МИТОХОНДРИАЛЬНЫЙ АТФ-ЗАВИСИМЫЙ КАЛИЕВЫЙ КАНАЛ ($MITOK_{ATP}$)

В ряде научных исследований отмечается важная регуляторная роль митохондриальных K^+ -АТФ-зависимых каналов в формировании адаптации организма к гипоксии [2, 16]. Поэтому данная митохондриальная молекулярная структура, по всей видимости, может являться специфической мишенью для действия лекарственных веществ с антигипоксической активностью. Митохондриальный калиевый канал расположен во внутренней мембране митохондрий. В лабораторных условиях был выделен белок, обладающий свойствами данного канала. Позднее было показано, что выделенный белок-канал ингибируется физиологическими концентрациями АТФ, поэтому этот канал получил название митохон-

дриальный АТФ-ингибируемый (зависимый) калиевый канал (миток_{АТФ}) [9].

В настоящее время достаточно хорошо исследованы биофизические свойства митохондриального калиевого канала и его физиологическая роль. Так, показано его участие в формировании устойчивости организма к кислородному голоданию. Активация миток_{АТФ} играет существенную роль в защите миокарда при ишемии. Найден целый ряд синтетических активаторов миток_{АТФ}, являющихся потенциальными кардиопротекторами. Обнаружен эффективный природный метаболический активатор миток_{АТФ} — уридин-5'-дифосфат (УДФ) [15]. Среди рассматриваемых активаторов канала можно назвать диазоксид и никорандил, которые активируют не только миток_{АТФ}, но в более высоких концентрациях также активируют и калиевые каналы цитоплазматической мембраны. Функцию метаболических регуляторов митохондриального калиевого канала могут выполнять некоторые гормоны. Например, половые гормоны b-эстрадиол и тестостерон оказывают активирующее действие на миток_{АТФ}-канал.

Кроме того, показано, что дифосфонуклеотиды (АДФ, ГДФ) являются активаторами канала, причем наиболее выраженный эффект вызывает уридиндифосфат (УДФ). В качестве веществ, предупреждающих развитие гипоксии, были предложены 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 миток_{АТФ}, таких как глибенкламид, что подтверждает существенную роль этого канала в защите сердца от ишемии [23].

Известно, что кратковременные повторяющиеся эпизоды гипоксии или ишемии вызывают эффект физического преко кондиционирования (долгосрочная адаптация к воздействию экстремального фактора). Фармакологическое открытие миток_{АТФ}-канала практически имитирует эффект физического преко кондиционирования, вызываемый кратковременными сублетальными по интенсивности эпизодами ишемии, что дает возможность проводить фармакологическое преко кондиционирование путем таргетного воздействия на миток_{АТФ}.

В ряде работ показано, что эритропоэтин и ресвератрол могут выступать в качестве средств, вызывающих развитие феномена преко кондиционирования, осуществляя реализацию естественных механизмов защиты от ишемии за счет активации АТФ-зависимых калиевых каналов и биосинтеза оксида азота. Так, в экспериментах на крысах ве-

дение рекомбинантного эритропоэтина и ресвератрола 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 амингуанидина нивелировала эффекты рекомбинантного эритропоэтина и ресвератрола [3, 10].

МИТОХОНДРИАЛЬНАЯ МЕГАПОРА (mPTP)

Перспективной мишенью фармакологической регуляции процессов адаптации клетки к гипоксии может стать митохондриальная мегапора (Mitochondrial Permeability Transition Pore, mPTP). Митохондриальная мегапора — комплекс белков, представляющий собой канал, проходящий через наружную и внутреннюю мембраны митохондрии. Митохондриальная мегапора функционирует путем изменения конформации составляющих ее белков, регулируя тем самым активность метаболических процессов.

Среди структурных компонентов мегапоры выделяют потенциалзависимый анионный канал и периферический бензодиазепиновый рецептор, расположенные в наружной мембране митохондрий. Во внутренней мембране представлена адениннуклеотидтранслоказа, близ которой в матриксе находится циклофиллин D. Открытие митохондриальной мегапоры возникает при определенных патологических состояниях, таких как инсульт, черепно-мозговая травма, нейродегенеративные заболевания, печеночная энцефалопатия, мышечная дистрофия, инфаркт миокарда и др. При ишемии миокарда открытие митохондриальных пор является фактором, который играет важную роль в реперфузионном повреждении миокарда, так как показано, что во время самого эпизода ишемии пора закрыта, но открывается сразу, как только возобновляется ток крови к тканям.

Кроме структурной и метаболической функций, мегапора выполняет также регуляторную функцию, непосредственно участвуя в реализации митохондриального сигнального пути апоптоза [1]. Образование и открытие mPTP не является единственным механизмом выхода межмембранных белков митохондрий в цитоплазму. Однако судьба клетки, например после инсульта, зависит от степени и продолжительности открытия mPTP. Если повышение проницаемости mPTP происходит лишь в слабой степени, клетка может восстановиться, а если открытие мегапоры более выраженное она может подвергаться апоптозу. Открытие mPTP

приводит к поступлению воды и ионов в матрикс митохондрий, вызывая их набухание, что повреждает наружную мембрану митохондрий и вызывает высвобождение из межмембранного пространства в цитоплазму белков апоптоза (апоптоз индуцирующий фактор, вторичный митохондриальный активатор каспаз, некоторые прокаспазы). Кроме того, открытие митохондриальной мегапоры обеспечивает повышенную проницаемость и выход через нее цитохрома С — конечного звена электронно-транспортной цепи. В цитоплазме цитохром С связывается с белком Araf-1 (Apoptotic protease activating factor-1 — фактором активации протеаз апоптоза) и формирует апоптосому. Затем через ряд реакций образуются каспазы-9, -3 и -7, которые и расщепляют структурные белки, приводя к появлению биохимических и морфологических признаков апоптоза.

Среди эндогенных факторов, способных индуцировать открытие mPTP, особый интерес представляет концентрация ионов Ca^{2+} и адениннуклеотидов, оксид азота, АФК, пиримидиновый и тиоловый редокс-статусы, белки семейства Bcl-2, возбуждающие аминокислоты, некоторые жирные кислоты и др. [33].

Свойствами блокатора митохондриальной мегапоры обладает известный иммуносупрессор циклоспорин А и его аналоги. Рассматривая mPTP в качестве потенциальной мишени для действия лекарственных средств, следует отметить, что избирательные ингибиторы работы мегапоры могут быть эффективны в лечении ишемической болезни сердца, ишемии сосудов головного мозга, а также при нейродегенеративных заболеваниях (болезнь Альцгеймера, болезнь Хантингтона и др.). Возможно, влияя на конформацию белков митохондриальных мегапор, можно будет влиять на жизнь клеток и продолжительность жизни человека. Поскольку мегапора играет важную роль в запрограммированной смерти клетки, предполагается, что она может служить в качестве потенциальной мишени для действия провоопухолевых средств, которые могли бы вызывать гибель пролиферирующих раковых клеток [17].

В настоящее время в исследованиях показано, что убихинон (коэнзим Q_{10}) проявляет свойства ингибитора открытия митохондриальной поры в миокарде животных в условиях ишемии-реперфузии [24]. Известно, что при ишемии миокарда и его последующей реперфузии кардиомиоциты гибнут в результате апоптоза. В экспериментах CoQ_{10} оказывал протекторное действие относительно кальций-индуцированного набухания митохондрий, причем эффект был более выражен в условиях угнетения функционирования дыхательной цепи. Авторы полагают, что в структуре самой поры содержатся убихинон-связывающие участки, регулируемые дыхательной цепью ми-

тохондрий. Механизм протекторного действия CoQ_{10} может еще заключаться в структурной перестройке компонентов-белков, входящих в состав митохондриальной поры. Таким образом, убихинон может оказывать свое антигипоксическое действие не только потому, что является кофактором в дыхательной цепи, но и за счет того, что обладает свойствами ингибитора митохондриальной мегапоры [34].

МИТОХОНДРИАЛЬНАЯ СИНТАЗА ОКСИДА АЗОТА (mtNOS) И ЭНДОГЕННЫЙ ОКСИД АЗОТА

Во внутренней мембране митохондрий выявлено наличие конститутивной формы синтазы оксида азота (NOS) [32]. Среди NOS традиционно выделяют три изоформы: нейрональную (nNOS), индуцибельную (iNOS) и эндотелиальную (eNOS). Вопрос о том, является ли митохондриальная NOS (mtNOS) отдельной изоформой фермента или же представляет собой iNOS, содержащую посттрансляционные модификации, остается открытым и по-разному трактуется авторами [7, 39]. В любом случае, открытие NOS в митохондриях ставит ряд вопросов и указывает новые возможные пути исследований. Поскольку mtNOS является Са-кальмодулин-зависимой изоформой, внутримитохондриальное накопление ионов кальция во время гипоксии активирует mtNOS.

Интересным представляется вопрос о влиянии митохондриального монооксида азота (NO) на апоптоз. Среднее время жизни NO *in vivo* составляет 5–30 секунд. За это время происходит его взаимодействие со своими мишенями (в основном тиолами и переходными металлами) или же NO окисляется, в частности, цитохром-С-оксидазой до неактивных нитрата и нитрита, или образует так называемые активные формы азота (нитрозоний, нитроксил, пероксинитрит). Среди факторов, влияющих на время жизни NO в условиях гипоксии, можно выделить активацию процессов ПОЛ, что увеличивает дефицит эндогенного NO за счет его ускоренной дегградации активными формами кислорода. Известно, что немитохондриальный NO действует на клеточные структуры, в том числе и на митохондрии, вызывая ряд явлений, приводящих к апоптозу.

Так как синтез NO из L-аргинина и O_2 с использованием НАДФ катализируется NOS, можно предположить участие mtNOS в регуляции апоптоза, особенно учитывая, что данный фермент может иметь отношение к производству АФК (супероксиданиона), а значит — к различным биологическим повреждениям [1]. За последние 15 лет стало известно регуляторное действие оксида азота на митохондриальное дыхание как результат высокого

аффинитета к железосодержащей цитохромоксидазе — финальному акцептору в электронтранспортной цепи.

Тканевая гипоксия, с одной стороны, замедляет NOS-зависимый синтез NO из L-аргинина и O₂, так как O₂ одно из реагирующих веществ в реакции NOS-зависимого синтеза NO. С другой стороны, имеются сведения о повышении ферментной активности NOS под влиянием гипоксии [36]. Такие изменения зависят от степени выраженности гипоксического состояния. Умеренная гипоксия приводит к активации цикла NO, что лежит в основе компенсаторно-приспособительных изменений в ответ на гипоксию. Во время курса гипоксической тренировки повышение продукции NO задерживает необратимые повреждения из-за снижения митохондриальной активности. Оксид азота, митохондриальное содержание которого увеличивается при гипоксии, приводит к открытию АТФ-зависимых калиевых каналов благодаря прямому воздействию или опосредованно через активацию протеинкиназы С пероксинитритом.

Среди факторов, влияющих на скорость NOS-зависимого синтеза NO, можно назвать скорость транскрипции генов, ответственных за синтез NOS, содержание субстратов mtNOS (НАДФН, L-аргинина) и ее кофакторов (ФАД, ФМН, ВН4). Кроме NO-синтазного механизма NO образуется в ходе нитрит-редуктазных реакций, роль которых возрастает в условиях гипоксии. Катализируются данные реакции восстановления, в частности, в митохондриях электронно-донорными системами с участием НАДН, НАДФ, флавопротеинов и цитохромоксидазы [13]. В эритроцитах данная реакция катализируется еще и при участии дезоксигемоглобина, содержание которого повышается при внутриклеточном ацидозе, возникающем при гипоксии. В целом при недостатке кислорода происходит активация ферментативных и неферментативных (восстановленный глутатион, аскорбиновая кислота) систем, участвующих в образовании NO из ионов NO₂. Митохондриальная NOS может участвовать в образовании АФК вместо NO в условиях истощения L-аргинина, что приводит к открытию митохондриальной мегапоры. Ca²⁺-индуцированное открытие mPTP предотвращается в случае нейтрализации АФК миметиками супероксиддисмутазы или при добавлении кофакторов mtNOS, таких как L-аргинин или тетрагидробиптерин (ВН4). Поэтому поддержание физиологического уровня L-аргинина и ВН4 оказывает кардиопротекторное действие, что имеет большое значение при хронической сердечной недостаточности, при операциях на сердце [31]. NO, полученный в результате синтазных реакций, тормозит открытие mPTP в том случае, когда наблюдается высокая перегрузка ионами Ca²⁺. Не до конца ясно, является ли этот эффект ре-

зультатом непосредственного действия NO (например, прямого S-нитрозилирования тиоловых групп) в мегапоре или является результатом нейтрализации АФК [36].

Поскольку различные механизмы, регулирующие апоптоз, очень тесно переплетены, то в действии какой-либо сигнальной молекулы часто трудно выделить про- или антиапоптотические составляющие. Так, нельзя однозначно указать роль митохондриального NO в функциональной активности клетки. Его действие не может ограничиваться только цитотоксичностью, или, наоборот, защитным эффектом, а определяется соотношением стрессовых факторов и факторов выживания клетки, что и направляет NO по тому или иному пути [7, 14]. Например, считается, что митохондриальный NO влияет на открытие мегапоры mPTP и выход цитохрома С. Однако эффект NO на проницаемость митохондриальных мембран, можно сказать, является дозозависимым. В малых концентрациях оксид азота оказывает ингибирующее влияние на окислительное фосфорилирование митохондрий, обратимо связываясь с цитохромоксидазой электронтранспортной цепи. Существует представление, что блокада mPTP под действием NO объясняется именно ингибированием цитохромоксидазы. Большие концентрации оксида азота дают противоположный эффект — угнетение синтеза АТФ, нитрозилирование тиоловых групп митохондриальных белков, что ведет к открытию митохондриальных пор [29], высвобождению в цитозоль апоптогенных факторов, выходу цитохрома С и запуску каспазного каскада. Что же касается mtNOS, то известно, что при Ca²⁺-индуцированной активации mtNOS происходит усиление перекисного окисления липидов, выход цитохрома С в цитозоль и в конечном счете развивается картина типичного апоптоза, что связывают с образованием в митохондриях мощного оксиданта пероксинитрита ONOO⁻ (продукт взаимодействия оксида азота с супероксидным радикалом), который подавляет ферменты дыхательной цепи уже необратимо, нитрозилируя их и отнимая железо [1]. Изменение транслокации и активности mtNOS под действием различных физиологических и патологических состояний представляет собой один из возможных адаптивных механизмов [32].

Фармакологическая регуляция активности mtNOS имеет научно-практическую значимость и предполагает разработку лекарственных веществ избирательного действия, которые можно было бы использовать, в частности, при ишемии-реперфузии миокарда. В экспериментах продемонстрирована повышенная активность mtNOS при ишемической болезни сердца (особенно в случае тяжелой гипоксии) и гипертрофии правого желудочка при индуцированной гипоксией легочной

гипертензии. Показано, что ингибирование mtNOS приводит к увеличению сократимости миокарда у мышей с кардиомиопатией [36].

Спорным до некоторых пор был вопрос о влиянии монооксида азота на активность специфического белкового фактора адаптации к гипоксии (гипоксией индуцированный фактор, HIF-1). В настоящее время показана возможность для некоторых донаторов NO (S-нитрозо-N-ацетил-D, L-пеницилламин; S-нитрозоглутатион) индуцировать накопление и активность HIF-1. Выявлено, что процесс повышения активности HIF-1 с помощью донаторов NO независим от cGMP, связан с активацией сигнального пути PI3K/AKT/mTOR (фосфатидилинозитол-3 киназный сигнальный путь — контролирует ключевые функции клетки) и чувствителен к колебаниям редокс-потенциала клетки. NO может связываться с железом HIF-гидроксилаз, блокировать связывание с ними кислорода и тем самым подавлять реакцию гидроксилирования [37, 39]. Как концентрацию, так и время высвобождения NO из разных по химической структуре донаторов NO рекомендуют принимать во внимание при интерпретации результатов по активации HIF-1 с их помощью. Показано также, что в условиях нормоксии разная пороговая концентрация NO активирует различные сигнальные пути [43].

Таким образом, NO является модулятором митохондриального дыхания, синтеза АТФ и активности митохондриально-зависимых каналов, mPTP, HIF-1. Однако разнообразии эффектов митохондриального NO в опытах *in vitro* (исследования проведены на изолированных органах) не всегда позволяет предугадать их проявления *in vivo*, что затрудняет возможность использования лекарственных веществ подобного действия. Митохондриальная NOS также является привлекательной мишенью для лекарственных средств с антигипоксической активностью. Она является одним из наиболее регулируемых ферментов, но в то же время и сложно устроенных, имеющих большое количество кофакторов.

АКТИВНЫЕ ФОРМЫ КИСЛОРОДА, ОБРАЗУЮЩИЕСЯ В МИТОХОНДРИЯХ

Активные формы кислорода (АФК), образующиеся в митохондриях, рассматриваются в качестве одного из основных факторов, усиливающих внутриклеточный окислительный стресс, который возникает, в том числе, под воздействием гипоксии. АФК также принимают участие в передаче внутриклеточных сигналов от различных факторов роста, способны изменять активность различных транскрипционных белков [27]. Считается, что свободные радикалы, которые появляются в результате повреждающего воздействия гипок-

сии, чрезмерно перегружают эндогенные антиоксиданты (супероксиддисмутазу, каталазу, глутатион и др.). Образование АФК с участием митохондрий играет важную роль в индукции апоптоза при патофизиологических процессах в нейронах, кардиомиоцитах, а также в процессе старения. Так, предрасположенность нервной ткани к окислительному стрессу связана с высоким уровнем окислительного метаболизма и вероятностью генераций кислородных радикалов, большим содержанием липидов и прооксидантов, относительно низкой активностью антиоксидантных систем и наличием нейронов с высоким содержанием NO-синтазы [25]. Повышение продукции АФК в митохондриях при недостатке антиоксидантов приводит к повреждению электронтранспортной цепи митохондрий, которая является главным источником образования АФК, например, при ишемии головного мозга, к снижению синтеза АТФ и связанному с этим понижению активности АТФ-зависимых ферментов.

Фармакологическое воздействие на образование АФК направлено как на устранение первичных повреждений, лежащих в основе патогенеза болезней, так и на блокирование апоптоза. Отрицательная роль окислительного стресса при гипоксии подтверждается на практике тем, что антиоксиданты ослабляют нарушения, связанные с гипоксией. Поэтому в комплексной коррекции гипоксических состояний используются антиоксиданты. Следует выделить антиоксиданты под общим названием SkQ, являющиеся митохондриально-адресованными антиоксидантами. Адресная доставка антиоксиданта в митохондрию — подход, основанный на представлении, что митохондрии являются основным местом, где образуется наибольшее количество АФК [6]. В молекуле соединений SkQ антиоксидантная часть представлена пластохиноном (вещество из хлоропластов растений), различаются они между собой связанными с пластохиноном проникающими катионами (трифенилфосфоний, родамин). *In vitro* на бислойных фосфолипидных мембранах продемонстрирована высокая проникающая способность отдельных соединений skQ, анти- и прооксидантные свойства соединений изучены на митохондриях. Продемонстрировано, что соединение SkQ1 быстро восстанавливается I и II митохондриальными ферментными комплексами, т. е. является регенерируемым антиоксидантом многократного действия. На клетках человеческих фибробластов и культуре клеток HeLa установлено, что SkQ1 и SkQR1 в чрезвычайно низких концентрациях блокируют апоптоз [26].

В экспериментах на животных показано, что митохондриально-адресованный антиоксидант SkQR1 проявляет нейропротекторный эффект. Введение SkQR1 до и после индукции фокальной ишемии головного мозга крыс достоверно снижа-

ет объем ишемического повреждения и вызывает восстановление неврологического дефицита. Одним из механизмов нейропротекторного действия может быть повышение содержания эритропоэтина (возможно, вследствие предшествующей активации HIF-1) и фосфолирированной формы гликогенсинтазы-киназы 3-бета (GSK-3 β) в мозге [25]. В настоящее время обсуждается ключевая роль фермента GSK-3 β в регуляции работы митохондриальной мегапоры [41].

Активно исследуется возможность применения митохондриально-адресованных антиоксидантов при катаракте и ретинопатии, инфаркте миокарда, для замедления процессов старения головного мозга [6, 8]. Так, например, образование в митохондриях АФК, индуцированное бета-амилоидом, может способствовать гиперфосфорилированию тау-белка при болезни Альцгеймера. Митохондриально-адресованные антиоксиданты предотвращают такое гиперфосфорилирование [42]. SkQ1 и SkQR1 предотвращают нарушения электрической активности нейронов, вызванные скоплениями бета-амилоида.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный анализ литературы показал, что в сложной многоуровневой системе клеточной регуляции процессов адаптации к воздействию гипоксии и ишемии самое активное участие принимают митохондриальные факторы: митохондриальный АТФ-зависимый калиевый канал, митохондриальная мегапора, митохондриальная синтаза оксида азота, АФК, образуемые в митохондриях. В результате снижения внутриклеточного напряжения кислорода в условиях гипоксии и ишемии, как известно, наблюдаются типовые сначала функциональные, а затем структурные изменения в клетках и тканях [28]. Эти изменения, как и судьба самой клетки напрямую зависят от функциональной активности митохондрий и их белковых регуляторных факторов, выступающих в качестве мишеней для воздействия сигнальных молекул.

Представленные в обзоре регуляторные митохондриальные факторы тесно функционально взаимосвязаны в многообразных сигнальных путях регуляции ключевых функций клетки, таких как рост, выживаемость, апоптоз, и участвуют 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 клеточных структур, предупреждая развитие органичных

и системных нарушений и, как следствие, развитие многих заболеваний.

Митохондриальные регуляторные факторы можно использовать в качестве специфических мишеней для фармакологического воздействия. Такой подход открывает новое направление поиска эффективных лекарственных средств направленного регулирования процессов срочной и долговременной адаптации организма к гипоксии и ишемии [20, 44]. Как можно предположить, лекарственные препараты в зависимости от дозы, схемы применения могут по-разному влиять на активность митохондриальных факторов и проявлять собственно антигипоксические свойства, а могут, напротив, выступая в качестве гипоксантов, вызывать эффект фармакологического прекодиционирования и повышать резистентность организма к последующему гипоксическому воздействию.

ЛИТЕРАТУРА

1. Беленичев И. Ф., Черний 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. Сер. 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 тиазолиндола // 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. Ивашкин В. Т., Драпкина О. М. Клиническое значение оксида азота и белков теплового шока. — Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2011. — 376 с.
8. Исаев Н. К., Стельмашук Е. В., Стельмашук Н. Н. и др. Старение головного мозга и митохондриально-адресованные антиоксиданты класса skq // Биохимия. — 2013. — Т. 78, № 3. — С. 391–397.
9. 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.
10. Колесник И. М., Покровский М. В., Гудырев О. С. и др. Дистантное и фармакологическое прекодиционирование — новые возможности стимуляции неоваскулогенеза // Кубанский научный медицинский вестник. — 2010. — № 6. — С. 56–58.
11. Левченкова О. С., Новиков В. Е., Пожилова Е. В. Фармакодинамика и клиническое применение антигипоксантов // Обзоры по клин. фармакологии и лек. терапии. — 2012. — Т. 10, № 3. — С. 3–12.
12. Лукьянова Л. Д. Современные проблемы адаптации к гипоксии. Сигнальные механизмы и их роль в си-

- стемной регуляции // Пат. физиол. и эксперим. терапия. — 2011. — № 1. — С. 3–19.
13. Малахов В. А., Завгородняя А. Н., Лычко В. С. и др. Проблема оксида азота в неврологии. — Харьков: СумДПУим. А. С. Макаренка, 2009. — 242 с.
 14. Манухина Е. Б., Дауни Х. Ф., Маклет Р. Т., Малышев И. Ю. Защитные и повреждающие эффекты периодической гипоксии: роль оксида азота // Вестник РАМН. — 2007. — № 2. — С. 25–34.
 15. 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.
 16. 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 // Бюлл. эксперим. биологии и медицины. — 2011. — Т. 151, № 1. — С. 30–36.
 17. Мураков С. В., Воспелников Н. Д. Митохондриальные мегапоры в жизни клетки // Вопросы биол., мед. и фармацевтической химии. — 2006. — № 2. — С. 44–50.
 18. Новиков В. Е., Илюхин С. А., Пожилова Е. В. Влияние метапрота и гипоксена на развитие воспалительной реакции в эксперимента // Обзоры по клин. фармакологии и лек. терапии. — 2012. — Т. 10, № 4. — С. 63–66.
 19. 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.
 20. Новиков В. Е., Левченкова О. С. Новые направления поиска лекарственных средств с антигипоксической активностью и мишени для их действия // Эксперим. и клиническая фармакология. — 2013. — Т. 76, № 5. — С. 37–47.
 21. Новиков В. Е., Левченкова О. С. Гипоксией индуцированный фактор как мишень фармакологического воздействия // Обзоры по клин. фармакологии 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 клин. фармакологии и лек. терапии. — 2011. — Т. 9, № 2. — С. 35–41.
 23. Родионова О. М. Сравнительная характеристика кардиотропных эффектов уридина и уридиновых нуклеотидов: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — СПб., 2007. — 23 с.
 24. Сагач В. Ф., Вавилова Г. Л., Рудык Е. В. и др. Коэнзим Q10 — ингибитор митохондриальной поры // Актуальные проблемы транспортной медицины. — 2009. — № 1 (15). — С. 63–71.
 25. Силачев Д. Н. Изучение новых нейропротекторов на модели фокальной ишемии головного мозга: Дис... канд. биол. наук. — М., 2009. — 206 с.
 26. Скулачев В. П. Попытка биохимиков атаковать проблему старения: «мегапроект» по проникающим ионам. первые итоги и перспективы // Биохимия. — 2007. — Т. 72, № 12. — С. 1700–1714.
 27. Судаков Н. П., Никифоров С. Б., Константинов Ю. М. и др. Механизмы участия митохондрий в развитии патологических процессов, сопровождающихся ишемией и реперфузией // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. — 2006. — Т. 51, № 5. — С. 332–336.
 28. Шабанов П. Д., Зарубина И. В., Новиков В. Е., Цыган В. Н. Метаболические корректоры гипоксии. — СПб.: Информ-Навигатор, 2010. — 916 с.
 29. Шиманская Т. В., Добровольский Ф. В., Сагач В. Ф. Роль оксида азота в модуляции открытия митохондриальных пор при ишемии-реперфузии изолированного сердца // Актуальные проблемы транспортной медицины. — 2007. — № 3. — С. 121–126.
 30. Bouchier-Hayes L., Lartigue L., Newmeyer D. D. Mitochondria: pharmacological manipulation of cell death // The Journal of Clinical Investigation. — 2005. — Vol.115., № 10. — P. 2640–2647.
 31. Dedkova E. N., Blatter L. A. Trimetazidine effects on the mitochondrial metabolism during rabbit heart failure // J. Physiol. — 2009. — Vol. 587, № 4. — P. 851–872.
 32. Finocchietto P. V., Franco M. C., Holod S. et al. Mitochondrial nitric oxide synthase: a masterpiece of metabolic adaptation, cell growth, transformation, and death // Exp. Biol. Med. — 2009. — Vol. 234. — P. 1020–1028.
 33. Halestrap, A. P. What is the mitochondrial permeability transition pore // J. Mol. Cell Cardiol. — 2009. — V.46, № 6. — P. 821–831.
 34. Li G, Zou L. Y., Cao C. M., Yang E. S. Coenzyme Q10 protects SHSY5Y neuronal cells from beta amyloid toxicity and oxygen/glucose deprivation by inhibiting the opening of the mitochondrial permeability transition pore // Biofactors. — 2005. — Vol. 25, № 1/4. — P. 97–107.
 35. 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. — Vol.154, № 5. — P. 597–601.
 36. Nagendran J., Michelakis E. D. Mitochondrial NOS is upregulated in the hypoxic heart: implications for the function of the hypertrophied right ventricle // American Journal of Physiology. — 2009. — Vol. 296, № 6. — P. 1723–1726.
 37. Nagle D. G., Zhou Yu-Dong. Natural Product-Derived Small Molecule Activators of Hypoxia-Inducible Factor-1 (HIF-1) // Curr. Pharm. Des. — 2006. — Vol.12, № 21. — P. 2673–2688.
 38. Qingdong K., Costa M. Hypoxia-Inducible Factor-1 // Molecular pharmacology. — 2006. — Vol.70, № 5. — P. 1469–1480.
 39. Riobo N. A., Melani M., Sanjua N. etc. The Modulation of mitochondrial nitric-oxide synthase activity in rat brain development // The journal of biological chemistry. — 2002. — Vol. 277, № 45. — P. 42447–42455.
 40. Sandau K. B., Fandrey J., Brune B. Accumulation of HIF-1 under the influence of nitric oxide // Blood. — 2001. — Vol.97, № 4. — P. 1009–1015.
 41. Silachev D., Pevzner I., Zorova L., Plotnikov E. New generation of penetrating cations as potential agents to treat ischemic stroke // FEBS Journal. — 2012. — Vol.279. — P. 364.
 42. Skulachev V. P. Mitochondria targeted antioxidants as promising drugs for treatment of age-related brain diseases // Journal of Alzheimers Dis. — 2012. — Vol.28 (2). — P. 283–289.
 43. Zagorska A., Dulak J. HIF-1: knowns and unknowns of hypoxia sensing // ActaBiochimicaPolonica. — 2004. — Vol.51, № 3. — P. 563–585.
 44. Zhang Z., Yan J., Chang Y. et al. Hypoxia Inducible Factor-1 as a target for neurodegenerative diseases // Current Medicinal Chemistry. — 2011. — Vol.18, № 28. — P. 4335–4343.

MITOCHONDRIAL TARGETS FOR PHARMACOLOGICAL REGULATION OF CELL ADAPTATION TO HYPOXIA

Novikov V. E., Levchenkova O. S.

◆ **Summary:** The review is devoted to the role of a number of mitochondrial factors in the regulation of cell adaptation to hypoxia and ischemia. The mechanisms of

cell adaptation involving factors such as the mitochondrial ATP-dependent potassium channel, mitochondrial megapora, mitochondrial nitric oxide synthase, reactive oxygen species are discussed in the paper. The possibility of pharmacological regulation of cell adaptation with help of target action on mitochondrial components is proposed. This approach is a promising direction for drug discovery for correction of diseases with hypoxia and ischemia in their pathogenesis.

◆ **Key words:** mitochondrial ATP-dependent potassium channel (mitoK_{ATP}); mitochondrial megapora (mPTP); mitochondrial nitric oxide synthase (mtNOS); reactive oxygen species primarily originating from mitochondria; hypoxia; ischemia.

◆ Информация об авторах

Новиков Василий Егорович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии. ГБОУ ВПО Смоленская государственная медицинская академия Минздрава РФ. 214019, Смоленск, ул. Крупской, д.28. E-mail: nau@sgma.info

Novikov Vasilij Egorovich — Doctor of Medical Sciences, professor, Head of the Department of Pharmacology. Smolensk State Medical Academy, Krupskaya St., 28, Smolensk, 214019, Russia, E-mail: nau@sgma.info

Левченкова Ольга Сергеевна — кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры фармакологии. ГБОУ ВПО Смоленская государственная медицинская академия Минздрава РФ. 214019, Смоленск, ул. Крупской, д.28. E-mail: os.levchenkova@gmail.com

Levchenkova Olga Sergeevna — PhD (Pharmacology), Senior Lecturer, Dept. of Pharmacology. Smolensk State Medical Academy, Krupskoy St., 28, Smolensk, 214019, Russia. E-mail: OS.Levchenkova@gmail.com