

# РЕГУЛЯТОРНАЯ РОЛЬ МИТОХОНДРИАЛЬНОЙ ПОРЫ И ВОЗМОЖНОСТИ ЕЁ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ МОДУЛЯЦИИ

УДК 615.275

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

ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России

## Ключевые слова:

митохондриальная пора (mPTP); гипоксия; ишемия; реперфузионное повреждение; регуляция апоптоза.

## Резюме

В обзорной статье изложены современные представления о роли митохондриальной  $Ca^{2+}$ -зависимой поры (mPTP) в регуляции метаболических процессов клетки в физиологических условиях и при патологических состояниях. Рассматриваются механизмы реперфузионных повреждений в постишемический период с участием mPTP. Обсуждается возможность фармакологической регуляции метаболических и функциональных процессов клетки путем таргетного воздействия на активность mPTP. Такой подход позволяет эффективно регулировать ключевые функции клетки, стимулируя либо механизмы адаптации и выживаемость в экстремальных условиях, либо механизмы апоптоза. Фармакологические модуляторы митохондриальной поры как лекарственные средства имеют перспективное значение для лечения ишемических заболеваний, а также в фармакотерапии опухолей.

## ВВЕДЕНИЕ

Ишемические заболевания, среди которых лидируют поражения головного мозга и сердца, сегодня являются актуальной проблемой медицинской науки. Одна из главных задач этой проблемы — повышение эффективности фармакотерапии. При ишемии любой ткани в ее клетках снижается напряжение кислорода, как результат развития циркуляторной гипоксии, и в дальнейшем наблюдаются типовые сначала функциональные, а затем структурные внутриклеточные изменения [21]. Поэтому в последние годы в медико-биологических и клинических исследованиях активно изучаются вопросы повышения резистентности организма к гипоксии и ишемии, поскольку эти состояния в той или иной мере сопутствуют течению многих заболеваний [3, 9, 11, 12].

В условиях ишемии и гипоксии существенно изменяются метаболические процессы и функциональное состояние клеток и субклеточных структур [4, 15, 16]. В результате таких изменений в клетках происходит индукция ряда регулярных факторов (сигнальных молекул), принимающих непосредственное участие в развитии процессов адаптации клетки и всего организма к гипоксии [7, 8, 43]. Ключевая

роль в регуляции процессов клеточной адаптации к экстремальным воздействиям принадлежит митохондриальным факторам. 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, 19, 26]. Установлено, что 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.

Митохондриальные факторы могут выступать специфическими мишенями для воздействия фармакологических агентов с целью регуляции процессов клеточной адаптации, что открывает новые возможности поиска и разработки лекарственных средств для эффективной фармакотерапии состояний гипоксии и ишемии [14, 37]. Перспективной мишенью для фармакологического воздействия может стать митохондриальная пора, которая выполняет важнейшую регуляторную функцию в жизнедеятельности клетки, участвуя не только в регуляции метаболических процессов в различных условиях функционирования клетки, но и в реализации митохондриального сигнального пути апоптоза.

## СТРУКТУРА И ФУНКЦИЯ МИТОХОНДРИАЛЬНОЙ ПОРЫ (mPTP)

Митохондриальная  $Ca^{2+}$ -зависимая пора образована комплексом белков и представляет собой канал, проходящий через наружную и внутреннюю мембраны митохондрии. Данный канал получил название «Mitochondrial Permeability Transition Pore, mPTP», что в переводе означает «пора, изменяющая проницаемость мембраны митохондрий» [31]. Среди структурных компонентов поры выделяют потенциалзависимый анионный канал и периферический бензодиазепиновый рецептор, расположенные в наружной мембране митохондрий. Во внутренней мембране представлена адениннуклеотидтранслоказа — переносчик адениновых нуклеотидов, близ которой в матриксе находятся белки циклофиллин D

и фосфатный переносчик [2, 45]. Основными структурными единицами mPTP являются белки наружной и внутренней митохондриальных мембран — потенциалзависимый анионный канал (VDAC) и ADP/ATP-антипортер.

Митохондриальная пора (mPTP) — неселективный канал, который играет значительную роль в кальциевом обмене между митохондриями и средой [30]. Полагают, что вход и выход  $\text{Ca}^{2+}$  из митохондрий происходят различными путями. Так, в матрикс кальций попадает через  $\text{Ca}^{2+}$ -унипортер — потенциалзависимый  $\text{Ca}^{2+}$ -канал внутренней мембраны митохондрий, а высвобождается из матрикса через  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ - и  $\text{H}^+/\text{Ca}^{2+}$ -обменники либо через mPTP [28, 30]. Открытие канала mPTP индуцируется ионами кальция митохондриального матрикса. Кальций выполняет регуляторную роль в функционировании поры — активирует ее открывание со стороны матрикса, но, напротив, блокирует ее с наружной стороны митохондриальной мембраны. Открывание канала mPTP происходит также с участием циклофилина D — матриксного белка, активируемого ионами  $\text{Ca}^{2+}$  [28].

В экспериментальных исследованиях показано, что повышенное содержание  $\text{Ca}^{2+}$  в митохондриях стимулирует открытие mPTP, сопровождаемое высвобождением ионов кальция и соответственно входом  $\text{H}^+$  в матрикс митохондрий. Открытие mPTP приводит к резкому снижению  $\text{Ca}^{2+}$ -емкости митохондрий (от ~400 нмоль/мг до ~80–100 нмоль/мг). Индуцированный открытием поры кальций-протонный обмен происходит лишь при накоплении в матриксе митохондрий количества кальция, превышающего базальный уровень. В отличие от  $\text{Ca}^{2+}$ -унипортера, митохондриальная пора обладает собственной протонной проводимостью, а ее открывание обеспечивает обмен ионов кальция между митохондриями и средой, сопряженный с противоположно направленным транспортом протонов в митохондриальный матрикс [1]. Приведенные результаты демонстрируют роль митохондриальной поры в механизмах транслокации ионов кальция в митохондриях и свидетельствуют о важной в физиологических условиях функции mPTP, которая обеспечивает поддержание баланса между цитозольным и митохондриальным уровнем  $\text{Ca}^{2+}$  за счет кальций-протонного обмена вследствие спонтанного повышения протонной проводимости мембраны при накоплении  $\text{Ca}^{2+}$  в матриксе, превышающем некоторые пороговые величины, а также регуляцию  $\text{Ca}^{2+}$ -емкости, митохондриального объема и внутримитохондриального pH. Без этого механизма возможна  $\text{Ca}^{2+}$ -перегрузка митохондрий вследствие повышения их  $\text{Ca}^{2+}$ -емкости и, соответственно, гиперпродукция активных форм кислорода, окислительный стресс и нарушение метаболизма в этих органеллах.

Митохондриальная пора функционирует путем изменения конформации составляющих ее белков,

регулируя тем самым активность метаболических процессов. Открытие митохондриальной поры 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. Однако роль mPTP не сводится только лишь к участию в развитии различных патологических состояний организма.

Кроме структурной и метаболической функций, пора выполняет также регуляторную функцию, инициируя процесс клеточной деградации и непосредственно участвуя в реализации митохондриального сигнального пути апоптоза [2]. 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 митохондриальной поры более выраженное, она может подвергаться апоптозу. Открытие поры mPTP во внутренней мембране сопровождается падением мембранного потенциала, поступлением воды и ионов в матрикс митохондрий, набуханием митохондрий и разрывом внешней мембраны. В результате этого происходит высвобождение из межмембранного пространства в цитоплазму белков апоптоза (апоптоз индуцирующий фактор, вторичный митохондриальный активатор каспаз, некоторые прокаспазы и другие проапоптотические белки), что запускает один из наиболее эффективных путей апоптоза [18]. Вместе с тем следует отметить, что открытие mPTP не является единственным механизмом выхода межмембранных белков митохондрий в цитоплазму. Открытие митохондриальной поры обеспечивает повышенную проницаемость и выход через нее цитохрома C — конечного звена электронно-транспортной цепи. В цитоплазме цитохром C 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.

## ЭНДОГЕННЫЕ РЕГУЛЯТОРЫ МРТР

Среди эндогенных факторов, индуцирующих открытие mPTP, можно выделить ионы кальция, активные формы кислорода (АФК), снижение продукции АТФ митохондриями, снижение мембранного потенциала, пиримидиновый и тиоловый редокс-статусы,

проапоптотические белки семейства Bcl-2, возбуждающие аминокислоты, некоторые жирные кислоты и другие [31]. Обычно указанные факторы действуют кумулятивно и потенцируют действие друг друга. Например, чувствительность к ионам кальция повышается при окислительном стрессе. В результате открытие поры возможно даже при физиологических концентрациях кальция в матриксе митохондрий [34].

Из эндогенных модуляторов открытия mPTP особый интерес представляет оксид азота [22]. В экспериментах на изолированном сердце на модели ишемии/реперфузии и изолированных митохондриях в условиях кальциевой нагрузки была изучена роль оксида азота (NO) в модуляции чувствительности открытия митохондриальной поры. Исследовали степень реперфузионных нарушений функционального состояния сердца после предварительного введения в перфузионный раствор различных модуляторов mPTP: ингибитора митохондриальной поры — циклоспорина А, донатора NO — нитропруссид натрия, блокаторов NO-синтаз — L-NG-монометил-аргинина (L-NMMA) и аминоксидина. Исследовали также влияние индуктора открытия mPTP Ca<sup>2+</sup> в диапазоне концентраций (10<sup>-8</sup>–10<sup>-4</sup> М) на набухание митохондрий в условиях преинкубации их с L-NG-аргинин-метил-эфиром (L-NAME, 10<sup>-4</sup> М). Показано, что защитное действие NO на миокард при реперфузии ишемизированного сердца реализуется посредством угнетения Ca<sup>2+</sup>-индуцируемого открытия митохондриальной поры [23].

Антиапоптотические белки Bcl-2 и Bcl-x (L), находящиеся во внешней мембране митохондрий, ингибируют открытие mPTP за счет прямого подавления активности потенциалзависимых анионных каналов (VDAC) [40]. Определенную роль в регуляции mPTP выполняют ферменты, например гексокиназа [46]. В физиологических условиях непосредственное участие в регуляции mPTP могут принимать и некоторые изоформы протеинкиназы С. Предполагается, что протеинкиназа С связывается с анионным каналом VDAC при ее активации под действием физиологических стимулов, блокируя тем самым открытие митохондриальной поры [33].

Регулирующее влияние на mPTP оказывают гормоны. Некоторые стероидные гормоны непосредственно действуют на митохондрии, что убедительно показано на изолированных митохондриях печени, сердца и мозга. К таким гормонам или их аналогам относятся дегидроэпиандростерон, эстрадиол и его

производные. Использование дегидроэпиандростерона в качестве цитотоксического предшественника гормонов в терапевтических целях приводит к ингибированию NAD-зависимого дыхания, стимуляции перекисного окисления липидов и индукции открытия Ca<sup>2+</sup>-зависимой неспецифической поры во внутренней мембране митохондрий [27]. Эстрадиол и его производные 2-метокси-эстрадиол и эстрон снижают мембранный потенциал митохондрий, стимулируют продукцию АФК, индуцируют открытие mPTP и гибель клеток. В то же время эстрадиол может связывать АФК, вступая в редокс-цикл с образованием хинона [39]. По мнению ряда авторов, сигнальное действие гестагенов на регуляцию апоптоза тоже реализуется через mPTP путем влияния на экспрессию и фосфорилирование про- и антиапоптотических митохондриальных белков семейства Bcl-2 и Bax, участвующих в регуляции mPTP, открытие которой является ключевым фактором апоптоза [25, 36].

### ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ МОДУЛЯТОРЫ mPTP И ИХ КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

К настоящему времени выявлено несколько фармакологических агентов, способных модулировать активность митохондриальной поры (табл. 1). Модулирующее действие некоторых из них (доксорубин, циклоспорин) подтверждено в клинических исследованиях. Механизм модулирующего влияния на mPTP у веществ различен. Одни вещества оказывают прямое действие на структурные компоненты mPTP, другие — изменяют активность поры через эндогенные регуляторные факторы. Действие модуляторов mPTP обычно проявляется либо ингибированием, либо индукцией открытия поры. Вместе с тем влияние некоторых фармакологических модуляторов на mPTP определяется концентрацией эндогенных регуляторных факторов и сигнальных молекул (митохондриальных и цитоплазматических), и в зависимости от функционального состояния клетки может проявиться как индукцией, так и угнетением открытия поры (табл. 1).

Рассматривая mPTP в качестве потенциальной мишени для действия лекарственных средств, следует отметить, что избирательные ингибиторы работы митохондриальной поры могут быть эффективны в лечении ишемической болезни сердца, ишемии сосудов головного мозга, а также при нейродегенеративных заболеваниях (болезнь Альцгеймера, болезнь

■ Таблица 1. Фармакологические модуляторы митохондриальной поры

Индукторы открытия mPTP	Ингибиторы открытия mPTP
Доксорубин, Прогестерон, Дегидроэпиандростерон, Эстрадиол	Циклоспорин А, Бонгкрекат, Бутерол, Убихинон, Натрия гидросульфид

Хантингтона и др.). Возможно, влияя с помощью фармакологических агентов на конформацию белков митохондриальных пор, можно будет влиять на жизнь клеток в условиях дефицита кровоснабжения и гипоксии, предупреждая их апоптоз, и увеличивать тем самым продолжительность жизни человека.

Известно, что восстановление коронарного кровотока при остром инфаркте миокарда может приводить к необратимому реперфузионному повреждению миокарда [32]. При ишемии миокарда и его последующей реперфузии кардиомиоциты гибнут в результате апоптоза. Наиболее вероятной причиной гибели кардиомиоцита в этой ситуации считается развитие дисфункции митохондрий из-за открытия в их внутренней мембране неспецифических каналов высокой проводимости (mPTP) для молекул размером менее 1500 дальтон. Происходящая в результате открытия mPTP потеря мембранного потенциала приводит к разобщению дыхательной цепи, выбросу цитохрома C и других факторов апоптоза, преобладанию гидролиза АТФ над ее синтезом и, как следствие, к смерти клетки.

Свойствами блокатора митохондриальной поры обладает известный иммуносупрессор циклоспорин А и его аналоги. В эксперименте циклоспорин показал кардиопротективное действие на модели ишемии-реперфузии. В клинических условиях было проведено пилотное проспективное многоцентровое рандомизированное простое слепое испытание влияния циклоспорина на размер инфаркта миокарда у больных, подвергнутых первичной коронарной ангиопластике. Исследования показали, что назначение циклоспорина непосредственно перед проведением реперфузионного вмешательства сопровождалось меньшими размерами некроза, чем введение плацебо [42]. Эти предварительные результаты требуют подтверждения в более крупных клинических испытаниях. По мнению ученых [32], полученные данные, во-первых, подтверждают существование реперфузионного повреждения миокарда у пациентов с инфарктом миокарда, и, во-вторых, открывают новую мишень (mPTP) для терапевтического вмешательства с целью профилактики этого варианта повреждения и уменьшения конечных размеров некроза при выполнении первичной ангиопластики, тем самым улучшая прогноз больных инфарктом миокарда.

В экспериментах на модели ишемии-реперфузии изолированного сердца и изолированных митохондриях изучена роль гидросульфида натрия (NaHS, 7,4 мг/кг, внутривенно) в модуляции чувствительности открытия митохондриальной поры. Показано, что NaHS повышает резервные возможности миокарда и обладает кардиопротекторным эффектом при ишемии-реперфузии. Защитное действие донатора сероводорода на реперфузионные нарушения ишемизированного сердца, вероятно, реализуется посредством угне-

тения  $Ca^{2+}$ -индуцируемого открытия митохондриальной поры [24].

Свойства ингибитора открытия митохондриальной поры в миокарде животных в условиях ишемии-реперфузии проявляет убихинон (коэнзим  $Q_{10}$ ,  $CoQ_{10}$ ) [17]. В экспериментальных исследованиях продемонстрировано протекторное действие убихинона относительно кальций-индуцированного набухания митохондрий, причем эффект был более выражен в условиях угнетения функционирования дыхательной цепи. Авторы полагают, что в структуре самой митохондриальной поры содержатся убихинон-связывающие участки, регулируемые дыхательной цепью митохондрий. 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 поры [35].

Фармакологические модуляторы митохондриальной поры могут быть использованы в регуляции апоптоза опухолевых клеток. Поскольку пора играет важную роль в запрограммированной смерти клетки, предполагается, что она может служить в качестве потенциальной мишени для действия противоопухолевых средств, которые могли бы индуцировать ее открытие и вызывать гибель пролиферирующих раковых клеток [10]. Среди клеточных органелл митохондрии играют центральную роль в регуляции апоптоза. С выходом из митохондрий через mPTP ключевых для активации апоптоза белков (цитохрома C, фактора, инициирующего апоптоз, и других) связан митохондриальный путь гибели клетки. Преимущественно именно этот путь активируется противоопухолевыми препаратами. Кроме того, дыхательная цепь митохондрий служит основным источником активных форм кислорода (АФК), стимулирующих гибель клетки. Митохондрии, конечно, обладают системой защиты от АФК, которая включает нейтрализацию супероксид-аниона в перекись водорода под действием супероксиддисмутазы и последующую деградацию перекиси водорода пероксидазой и глутатионпероксидазой. Однако если концентрация АФК в митохондриях продолжает увеличиваться, несмотря на перечисленные механизмы защиты, то в клетке развивается окислительный стресс. В частности, под действием АФК в белке внутренней мембраны митохондрий, который обеспечивает сопряженный перенос АТФ/АДФ, происходит окисление SH-группы Cys-56, что способствует образованию и открытию неспецифического канала mPTP, проницаемого для низкомолекулярных веществ.

Современные исследования показали, что многие противоопухолевые лекарственные средства

оказывают антипролиферативное действие за счет индукции апоптоза опухолевых клеток. Например, известно, что антрациклины индуцируют апоптоз благодаря продукции АФК и свободных радикалов в ходе их метаболизма. Проапоптотическое действие доксорубицина и других антрациклинов в клетках блокируется циклоспорином, ингибитором митохондриальной  $Ca^{2+}$ -зависимой mPTP, и увеличенной экспрессией митохондриальных антиапоптотических белков семейства Bcl-2, что указывает на участие mPTP в механизме действия противоопухолевых средств группы антрациклинов [29]. При этом существенное значение для повышения противоопухолевого эффекта имеет направленное на генерацию АФК действие антрациклинов [34]. Высказано предположение, что эффективность прогестерона и синтетических гестагенов, применяемых в качестве средств противоопухолевой терапии, сопряжена с их влиянием на активность митохондриальной поры и систему множественной лекарственной устойчивости [20].

Ингибирование открытия mPTP может оказаться очень полезным в плане снижения кардиотоксичности ряда противоопухолевых средств. Так, недавние исследования показали, что ингибиторы проницаемости мембран митохондрий (внутренней или внешней) и mPTP дают кардиопротекторный эффект при лечении антрациклинами [38, 41]. Кардиопротекторный эффект прогестерона связан, возможно, с индукцией синтеза антиапоптотического белка Bcl-xL. Анализируя приведенные результаты по влиянию модуляторов mPTP на эффективность противоопухолевой терапии, можно предположить, что путем ингибирования открытия mPTP кардиомиоцитов можно существенно снизить кардиотоксичность цитостатиков, связанную с инициацией апоптоза, и в то же время, путем индукции открытия mPTP можно повысить их цитостатическую активность в отношении резистентных опухолевых клеток.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В сложной структурно-функциональной системе регуляции процессов жизнедеятельности клетки самое активное участие принимает митохондриальная  $Ca^{2+}$ -зависимая пора (mPTP). Она выполняет важнейшие метаболическую и регуляторную функции как в физиологических условиях функционирования клетки, так и при развитии патологии. Ей отводится ключевая регуляторная роль в развитии функциональных и структурных изменений в клетке в условиях воздействия экстремальных факторов. Эти изменения, как и судьба самой клетки, напрямую зависят от функциональной активности митохондриальной поры и ее эндогенных регуляторных факторов и могут приводить как к индукции клеточной адаптации, так и к апоптозу клетки. Эндогенные регуляторные

факторы митохондриальной поры (ионы кальция, оксид азота и NO-синтаза, активные формы кислорода и окислительный стресс, белки семейства Bcl-2, гормоны и другие) тесно функционально взаимосвязаны в многообразных сигнальных путях регуляции ключевых функций клетки, таких как рост, выживаемость, адаптация, апоптоз. Через модуляцию активности mPTP они участвуют в реализации компенсаторно-адаптационных реакций клетки на гипоксию и ишемию.

Знание интимных механизмов развития метаболических и функциональных изменений непосредственно в митохондриях при воздействии на клетку различных патогенных факторов, включая гипоксию и ишемию, позволяет проводить патогенетическую коррекцию этих изменений на уровне клеточных структур, предупреждая развитие клеточных, органных и системных нарушений и, как следствие, развитие многих заболеваний. Митохондриальные регуляторные факторы, в том числе mPTP и ее эндогенные регуляторы, можно использовать в качестве специфических мишеней для фармакологического воздействия. Такой подход позволяет вести целенаправленный поиск лекарственных средств таргетного типа действия и с их помощью эффективно регулировать метаболические и функциональные процессы клетки, стимулируя либо механизмы адаптации и выживаемость в экстремальных условиях, либо механизмы апоптоза [6, 13, 44].

Сегодня изучен ряд фармакологических модуляторов митохондриальной поры и показана их терапевтическая эффективность. Так, ингибиторы mPTP (циклоспорин А, убихинон) оказывают протекторное действие при ишемических заболеваниях, в частности при ишемии-реперфузии у кардиологических больных. В то время как индукторы mPTP стимулируют апоптоз и могут быть использованы при опухолях у онкологических больных. С этим механизмом действия связывают эффективность некоторых современных противоопухолевых средств, например антрациклиновых препаратов. Можно предполагать, что лекарственные средства с таргетным действием на mPTP в перспективе найдут достойное применение при состояниях гипоксии и ишемии, при лечении сердечно-сосудистых заболеваний, а также в онкологии при фармакотерапии опухолей.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Акопова О. В. Роль митохондриальной поры в трансмембранном обмене кальция в митохондриях // Укр. біохім. журн. — 2008. — Т. 80, № 3. — С. 40–47.
2. Беленичев И. Ф., Черный В. И., Колесник Ю. М. и др. Рациональная нейропротекция. — Донецк: Издатель Заславский А. Ю., 2009. — 262 с.
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.

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.
5. Зоров Д. Б., Исаев Н. К., Плотников Е. Ю., Силачев Д. Н. Перспективы митохондриальной медицины // *Биохимия.* — 2013. — Т. 78, № 9. — С. 1251–1264.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. Маркова Е. О., Новиков В. Е., Парфенов Э. А., Пожилова Е. В. Комплексное соединение аскорбиновой кислоты с антигипоксантными и антиоксидантными свойствами // *Вестник Смоленской гос. мед. академии.* — 2013. — Т. 12, № 1. — С. 27–32.
10. Мураков С. В., Воспелъников Н. Д. Митохондриальные мегапоры в жизни клетки // *Вопр. биол., мед. и фарм. химии.* — 2006. — № 2. — С. 44–50.
11. Новиков В. Е., Илюхин С. А., Пожилова Е. В. Влияние метапрота и гипоксена на развитие воспалительной реакции в эксперименте // *Обз. по клин. фармакол. и лек. терапии.* — 2012. — Т. 10, № 4. — С. 63–66.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. Пожилова Е. В., Новиков В. Е., Новикова А. В. Фармакодинамика и клиническое применение препаратов на основе гидроксипиридина // *Вестн. Смоленской гос. мед. академии.* — 2013. — Т. 12, № 3. — С. 56–66.
17. Сагач В. Ф., Вавилова Г. Л., Рудык Е. В. и др. Коэнзим Q10 — ингибитор митохондриальной поры // *Актуал. пробл. транспортной медицины.* — 2009. — № 1 (15). — С. 63–71.
18. Скулачев В. П. Явления запрограммированной смерти. Митохондрии, клетки и органы: роль активных форм кислорода // *Соросовский образовательный журн.* — 2001. — Т. 7, № 6. — С. 4–10.
19. Судаков Н. П., Никифоров С. Б., Константинов Ю. М. и др. Механизмы участия митохондрий в развитии патологических процессов, сопровождающихся ишемией и реперфузией // *Бюлл. ВСНЦ СО РАМН.* — 2006. — Т. 51, № 5. — С. 332–336.
20. Федотчева Т. А., Одинцова Е. В., Банин В. В., Шимановский Н. Л. Фармакологическое значение сопряженной регуляции системы множественной лекарственной устойчивости и митохондриальной поры гестагенами // *Вестн. РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН.* — 2011. — Т. 22, № 4. — С. 12–16.
21. Шабанов П. Д., Зарубина И. В., Новиков В. Е., Цыган В. Н. Метаболические корректоры гипоксии. — СПб.: Информ-Навигатор, 2010. — 916 с.
22. Шиманская Т. В., Добровольский Ф. В., Сагач В. Ф. Роль оксида азота в модуляции открытия митохондриальных пор при ишемии-реперфузии изолированного сердца // *Актуал. пробл. транспортной медицины.* — 2007. — № 3. — С. 121–126.
23. Шиманская Т. В., Добровольский Ф. В., Вавилова Г. Л. и др. NO-зависимая модуляция чувствительности открытия митохондриальной поры при ишемии/реперфузии изолированного сердца // *Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова.* — 2009. — Т. 95, № 1. — С. 28–37.
24. Шиманская Т. В., Струтинская Н. А., Вавилова Г. Л. и др. Циклоспорин А — чувствительная митохондриальная пора как мишень кардиопротекторного действия донора сероводорода // *Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова.* — 2013. — Т. 99, № 2. — С. 261–272.
25. Boland R., Vasconsuelo A., Milanese L., Ronda A. C., de Boland A. R. 17beta-estradiol signaling in skeletal muscle cells and its relationship to apoptosis // *Steroids.* — 2008. — Vol. 73, N9–10. — P. 859–863.
26. Bouchier-Hayes L., Lartigue L., Newmeyer D. D. Mitochondria: pharmacological manipulation of cell death // *The Journal of Clinical Investigation.* — 2005. — Vol. 115., N10. — P. 2640–2647.
27. Correa F., Garcia N., Garcia G., Chavez E. J. Dehydroepiandrosterone as an inducer of mitochondrial permeability transition // *Steroid Biochem. Mol. Biol.* — 2003. — Vol. 87. — P. 279–284.
28. Crompton M., Barksby E., Johnson N., Capano M. Mitochondrial intermembrane junctional complexes and their involvement in cell death // *Biochimie.* — 2002. — Vol. 84, N2–3. — P. 143–152.
29. De Oliveira F., Chauvin C., Ronot X. et al. Effects of permeability transition inhibition and decrease in cytochrome c content on doxorubicin toxicity in K562 cells // *Oncogene.* — 2006. — Vol. 25, N18. — P. 2646–2655.
30. Gunter T. E., Yule D. I., Gunter K. K., Eliseev R., Saltier J. Calcium and mitochondria // *FEBS Letters.* — 2004. — Vol. 567, N1. — P. 96–102.
31. Halestrap A. P. What is the mitochondrial permeability transition pore // *J. Mol. Cell Cardiol.* — 2009. — Vol. 46, N6. — P. 821–831.
32. Hausenloy D. J., Yellon D. M. Time to Take Myocardial Reperfusion Injury Seriously // *N. Engl. J. Med.* — 2008. — Vol. 359. — P. 518–520.
33. Korge P., Honda H. M., Weiss J. N. Protection of cardiac mitochondria by diazoxide and protein kinase C: Implications for ischemic preconditioning // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2002. — Vol. 99, N5. — P. 3312–3317.
34. Kuo M. T. Redox regulation of multidrug resistance in cancer chemotherapy: molecular mechanisms and therapeutic opportunities // *Antioxid. Redox Signal.* — 2009. — Vol. 11, N1. — P. 99–133.
35. 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, N1/4. — P. 97–107.
36. Lin Y., Kokontis J., Tang F. et al. Androgen and its receptor promote Bax-mediated apoptosis // *Mol. Cell Biol.* — 2006. — Vol. 26, N5. — P. 1908–1916.
37. 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 $\alpha$  accumulation // *Bull. Exp. Biol. Medicine.* — 2013. — Vol. 154, N5. — P. 597–601.
38. Montaigne D., Marechal X., Baccouch R. et al. Stabilization of mitochondrial membrane potential prevents doxorubicin-induced cardiotoxicity in isolated rat heart //

- Toxicol. Appl. Pharmacol. — 2010. — Vol. 244, N3. — P. 300–307.
39. Moreira P.I., Custodio J., Moreno A., Oliveira C.R., Santos M.S. Tamoxifen and estradiol interact with the flavin mononucleotide site of complex I leading to mitochondrial failure // J. Biol. Chem. — 2006. — Vol. 281, N15. — P. 10 143–10 152.
  40. Morin D., Assaly R., Paradis S., Berdeaux A. Inhibition of mitochondrial membrane permeability as a putative pharmacological target for cardioprotection // Curr. Med. Chem. — 2009. — Vol. 16, N33. — P. 4382–4398.
  41. Morrissy S., Xu B., Aguilar D., Zhang J., Chen Q.M. Inhibition of apoptosis by progesterone in cardiomyocytes // Aging. Cell. — 2010. — Vol. 9, N5. — P. 799–809.
  42. Piot C., Croisille P., Staat P. et al. Effect of Cyclosporin on Reperfusion Injury in Acute Myocardial Infarction // N. Engl. J. Med. — 2008. — Vol. 359. — P. 473–481.
  43. Qingdong K., Costa M. Hypoxia-Inducible Factor-1 // Molecular pharmacology. — 2006. — Vol. 70, N5. — P. 1469–1480.
  44. Skulachev V.P. Mitochondria targeted antioxidants as promising drugs for treatment of age-related brain diseases // Journal of Alzheimers Dis. — 2012. — Vol. 28, N 2. — P. 283–289.
  45. Tsujimoto Y., Nakagawa T., Shimizu S. Mitochondrial membrane permeability transition and cell death // Biochim. Biophys. Acta. — 2006. — Vol. 1757, N9–10. — P. 1297–1300.
  46. Weiss J.N., Korge P., Honda H.M., Ping P. Role of the mitochondrial permeability transition in myocardial disease // Circ. Res. — 2003. — Vol. 93. — P. 292–301.

## THE REGULATORY ROLE OF MITOCHONDRIAL PORA AND THE POSSIBILITY OF ITS PHARMACOLOGICAL MODULATION

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

◆ **Summary:** The review is devoted to the role of mitochondrial  $\text{Ca}^{2+}$ -dependent pore (mPTP) in the regulation of metabolic processes in cells under physiological and pathological conditions. The mechanisms of reperfusion injury in the postischemic period involving mPTP are discussed in the paper. The possibilities of pharmacological regulation of metabolic and functional processes in cells by target action on mPTP work are assessed. This approach allows to regulate key cell functions, stimulating either mechanisms of adaptation and survival in extreme conditions or apoptosis. Pharmacological modulators of the mitochondrial pore as drugs have promising value for treatment of ischemic diseases as well as tumor therapy.

◆ **Key words:** mitochondrial pora (mPTP); hypoxia; ischemia; reperfusion injury; regulation of apoptosis.

### ◆ Информация об авторах

*Пожилова Елена Васильевна* — соискатель кафедры фармакологии. ГБОУ ВПО Смоленская государственная медицинская академия Минздрава РФ. 214019, Смоленск, ул. Крупской, д. 28. E-mail: nau@sgma.info.

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

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

*Pozhilova Yelena Vasilyevna* — Postgraduate Fellow, Dept. of Pharmacology. Smolensk State Medical Academy, Krupskoy St., 28, Smolensk, 214019, Russia. E-mail: nau@sgma.info.

*Novikov Vasily 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.

*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.