

І.С. Чекман, К.В. Тарасова, В.Г. Шевчук

## Фізіологічні властивості та перспективи корекції функції аденозинтрифосфатчутливих калієвих каналів

*Унікальною функцією аденозинтрифосфатчутливих калієвих каналів ( $K_{ATP}$ ) является обеспечение взаимосвязи метаболизма и возбудимости клеток различных органов и тканей. В гладкомышечных клетках активация  $K_{ATP}$ -каналов приводит к вазодилатации, в  $\beta$ -клетках поджелудочной железы они принимают участие в сопряжении возбудимости мембраны и секреции инсулина. Препараты сульфонилмочевины – вещества, снижающие содержание глюкозы в крови. Их используют для лечения диабета 2-го типа. Связываясь с регуляторной SUR 1-субъединицей, они угнетают ток  $K_{ATP}$ -каналов. Это приводит к деполяризации мембран, входу  $Ca^{2+}$  в клетки и секреции инсулина. В отличие от этого diaзоксид и пинацидил уменьшают выделение инсулина и снижают артериальное давление. Данные препараты оказывают терапевтические эффекты, стимулируя  $K_{ATP}$ -каналы и, как следствие, ограничивают повышение содержания внутриклеточного  $Ca^{2+}$  при деполяризации. При ишемии сердца активация  $K_{ATP}$ -каналов уменьшает длительность потенциала действия. Это приводит к уменьшению входа  $Ca^{2+}$  и оказывает кардиопротекторное действие. За последние годы достигнуты значительные успехи в понимании молекулярных механизмов, детерминирующих активность  $K_{ATP}$ -каналов, и в выяснении их роли в физиологических и патологических процессах. В представленном обзоре литературы рассмотрены основные достижения в этой области, а также проблемы, которые предстоит решить.*

### ВСТУП

Аденозинтрифосфатчутливі калієві канали ( $K_{ATP}$ ) відкриті в 1983 р. у кардіоміоцитах Noma [50], який встановив, що при ішемії міокарда активація цих каналів супроводжується скороченням тривалості потенціалу дії (ПД) і захищає кардіоміоцити від перевантаження  $Ca^{2+}$ . Встановлено, що в кардіоміоцитах наявні і інші типи калієвих каналів, механізми збудження та функції яких описані Резніком і співавт. [11], Wu Gang і співавт. [67]. Але, як стверджують деякі автори, саме  $K_{ATP}$ -канали, – унікальні, чутливі до змін метаболізму, структури клітинної мембрани, розглядаються як потенційні претенденти на роль стреслімітуючої системи судинної стінки та серцевого м'язу в умовах підвищення метаболічних потреб [5]. Активатори  $K_{ATP}$ -каналів

і так зване ішемічне прекодиціювання серця та мозку завдяки зменшенню тривалості ПД призводить до зниження перевантаження клітин  $Ca^{2+}$  і зменшення їх енергетичних потреб [54].  $K_{ATP}$ -канали є в багатьох збудливих і незбудливих клітинах організму, зокрема, в кардіоміоцитах, гладеньком'язових [36, 57, 62], нервових [38, 61], ендотеліальних клітинах [26, 29],  $\beta$ -клітинах підшлункової залози [23, 36, 55]. Структуру  $K_{ATP}$ -каналів і механізми їх функціонування продовжують вивчати [28, 48, 49].

### СТРУКТУРА, ФІЗІОЛОГІЧНА РОЛЬ І НАСЛІДКИ ПОРУШЕННЯ ФУНКЦІЇ $K_{ATP}$ -КАНАЛІВ.

Структура  $K_{ATP}$ -каналів добре описана в численних сучасних працях [11, 23, 32, 35, 49, 57]. Показано, що 2 субодиниці, які містять

© І.С. Чекман, К.В. Тарасова, В.Г. Шевчук

$K_{AT\Phi}$ -канал, є принципово різними протеїнами: Kir6.-субодиниці формують пору каналу внутрішнього випрямлення, а модуляторні SUR-субодиниці – це рецептори до сульфонілсечовини, які є представниками сімейства АТФ-зв'язувальних касетних білків. Функції названих субодиниць також принципово різні. Так, Kir6.X-

білки відповідають за проникнення іонів калію через пору, а SUR.X визначають чутливість до нуклеотидів і вважаються первинною мішенню для дії фармакологічних препаратів.  $K_{AT\Phi}$ -канали в різних клітинах організму відрізняються поєднанням неоднакових SUR- і Kir-субодиниць:

#### Структура $K_{AT\Phi}$ -каналів у різних клітинах і тканинах організму:

Органоспецифічність	Клітинспецифічність	Молекулярна структура каналу
Мозок	Нейрони	Kir6.2/ SUR1
	Чорна речовина	Kir6.2/ SUR2B
Міокард	Астроцити	Kir6.1/ SUR2
	Кардіоміоцити	Kir6.2/ SUR2A Kir6.1/ SUR2B
Кровоносні судини	Гладеньком'язові клітини більшості судин	
	Гладеньком'язові клітини ворітної вени та мезентеріальних артерій	Kir6.1/ SUR2B Kir6.2/ SUR2B
Порожні органи	Гладеньком'язові клітини сечового міхура, кишок, повітроносних шляхів	Kir6.2/ SUR2B
	Гладеньком'язові клітини сечового міхура	Kir6.1/ SUR2B
Підшлункова залоза	$\beta$ -клітини острівців Лангерганса	Kir6.2/ SUR1
Скелетна мускулатура	Поперечно-смугасті волокна	Kir6.2/ SUR2A Kir6.2/ SUR1

Фізіологічну роль  $K_{AT\Phi}$ -каналів трактують як таку, що забезпечує зв'язок між метаболізмом клітин і їх збудливістю [57]. Ці канали беруть участь у регуляції таких функцій, як секреція інсуліну [3, 21, 49, 66], кардіопротекція [7, 37, 39, 40, 43, 64], нейропротекція [46]. При активації  $K_{AT\Phi}$ -каналів відбувається також вазодилатація, як в умовах експерименту на тваринах [10, 13, 32, 39], так і в організмі людини [33], зокрема, при підвищенні артеріального тиску [55, 63]. Функція  $K_{AT\Phi}$ -каналів проявляється також у підтриманні нейронної активності, виділенні нейротрансмітерів, підтриманні мембранного потенціалу (МП) спокою в гладеньком'язових клітинах деяких судин, метаболічній регуляції МП мітохондрій, модуляції скоротливої активності гладеньком'язових клітин судин і сечового міхура, скороченні скелетної мускулатури та його відновленні після розвитку втоми [24].

І все ж головним фізіологічним значенням  $K_{AT\Phi}$ -каналів вважають контроль за виділенням інсуліну [54]. Автори наводять послідовні стадії цього процесу: 1 – збільшення вмісту глюкози в крові після прийому їжі; 2 – збільшення вмісту АТФ у клітині; 3 – закривання  $K_{AT\Phi}$ -каналів; 4 – деполяризація мембрани  $\beta$ -клітин підшлункової залози; 5 – відкривання потенціалзалежних калієвих каналів; 6 – вхід у клітину  $Ca^{2+}$ , який стає тригером екзоцитозу гранул з інсуліном. Говориться і про участь у регуляції гомеостазу глюкози  $K_{AT\Phi}$ -каналів нейронів вентромедіального гіпоталамуса, які у відповідь на гіперглікемію зумовлюють зменшення виділення глюкагону, тим самим знижуючи вміст глюкози в крові (саме цей механізм порушується у мишей з дефектом Kir6.2).

Відомо, що збудження глюкозочутливих нейронів залежить від вмісту глюкози в міжклітинній рідині (глюкозу та продукти її внутрішньоклітинного метаболізму такі

нейрони використовують як регулятори своєї активності) [3]. Механізми цієї регуляції остаточно не встановлено, проте основними учасниками цього процесу є глюкокіназа і  $K_{ATP}$ -канали, а послідовність регуляторних процесів [3] така: 1) транспорт глюкози з позаклітинного простору в збуджувані нею нейрони специфічним переносником GLUT3, який фосфорилується глюкокіназою (цей фермент є одним з регуляторів синтезу АТФ і розташований під цитоплазматичною мембраною, що містить  $K_{ATP}$ -канали); 2) АТФ, який утворюється, інактивує зазначені канали, що призводить до деполяризації мембрани, відкриття потенціалзалежних кальцієвих каналів і входу  $Ca^{2+}$  в клітину; 3) підвищення нейронної активності [3].

Установлено також, що при підвищенні позаклітинної концентрації глюкози відбувається пригнічення утворення  $H_2S$  і посилюється секреція інсуліну в клітинах інсуліноми щура (INS-1E), а, в свою чергу, екзогенний  $H_2S$  збільшує загальний калієвий потік у  $K_{ATP}$ -каналах і більш ніж удвічі підвищує вірогідність активації поодиноких  $K_{ATP}$ -каналів [66]. Автори стверджують, що він активує  $K_{ATP}$ -канали в клітинах інсуліноми щура незалежно від активності вторинних посередників у цитозолі, що може лежати в основі інгібіторної ролі  $H_2S$  у секреції інсуліну і вважають, що взаємодія  $H_2S$  і глюкози з  $K_{ATP}$ -каналами є новим важливим механізмом контролю секреції інсуліну  $\beta$ -клітинами підшлункової залози.

Водночас роль  $K_{ATP}$ -каналів у функції кардіоміоцитів не до кінця зрозуміла. Так, суперечливим вважають, зокрема, питання про те, чи є зазначені канали тригером, чи медіатором кардіопротекції? Встановлено, що відкриття мітохондріальних  $K_{ATP}$ -каналів є тригером кардіопротекції, причому тригерна фаза може індукуватися підвищенням вмісту  $Ca^{2+}$  в клітині та активацією протеїнкінази С [64]. Автори вказують на те, що під час летальної ішемії міокарда

відкриття  $K_{ATP}$ -каналів мітохондрій (міто- $K_{ATP}$ -канали) є медіатором протекції за невідомим ще механізмом, незалежним від протеїнкінази С. Відомо, що навіть невелике зменшення вмісту АТФ у клітині, яке призводить до відкриття лише 1 % від загальної кількості  $K_{ATP}$ -каналів, істотно зменшує тривалість ПД кардіоміоцитів [11], точніше – на 50 % [50]. На думку авторів, трансгенна експресія АТФ-чутливих субодиниць пригнічує збудливість і скоротливість кардіоміоцитів. При звичайній реєстрації „відведення від цілої клітини” трансгенних міоцитів цими дослідниками виявлено, що базальна активність  $K_{ATP}$ -каналів у них слабка і не зумовлює скорочення ПД у інтактному серці або ізольованих кардіоміоцитах. Цілком несподіваним для авторів став факт, що істотне підвищення транспорту через кальцієві канали L-типу також чинить внесок у забезпечення тривалості ПД і скоротливості.

При посиленні активності  $K_{ATP}$ -каналів у гладеньком'язових клітинах виникає гіперполяризація, яка зумовлює їх розслаблення та розширення судин [32, 61]. Таким чином,  $K_{ATP}$ -канали сарколеми гладеньком'язових і ендотеліальних клітин сприяють регуляції коронарного [62] та мозкового [52] кровотоку.

Особливу увагу треба звернути на міто- $K_{ATP}$ -канали [51]. Слід погодитися з Davidson і співавт. [26], які вважають, що нині відбувається „ренесанс” у вивченні ролі мітохондрій і наголошують на необхідності проведення ґрунтовних досліджень з їх фізіології та біохімії – від модуляції кальцієвих сигналів і продукції реактивних сполук кисню та NO до регуляції загибелі клітини. Мітохондрії також відіграють значну роль у підтриманні енергетичного гомеостазу клітини і є джерелом реактивних сполук кисню особливо супероксиду в I і II комплексах дихального ланцюга, який продукується ендотеліальними клітинами,

зокрема в умовах реоксигенації після гіпоксії [26]. Автори вважають дослідження в цій галузі обмеженими внаслідок недостатньої інформації про іонні канали мітохондрій, але припускають, що відкриття міто- $K_{\text{ATФ}}$ -каналів має протекторну дію щодо ендотелію. В свою чергу, у модуляції електричних реакцій клітин ендотелію важливе значення надається транспорту  $\text{Ca}^{2+}$  в мітохондрії [1]. Так, авторами було вперше показано, що пролонгована гіперполяризація цих клітин у відповідь на дію ацетилхоліну залежить від функціонального стану мітохондрій: під час глобального підвищення концентрації  $\text{Ca}^{2+}$  в клітині мітохондрії захоплюють його з цитозолу і вивільнюють у субплазмалемальний простір, зумовлюючи цим локальне підвищення концентрації  $\text{Ca}^{2+}$  і стимулюючи кальцій-залежні калієві канали.

Міто- $K_{\text{ATФ}}^+$ -канали нині ідентифіковані в печінці, мозку, нирках, скелетних м'язах, Т-лімфоцитах. Їх молекулярна ідентичність, на відміну від сарколемальних  $K_{\text{ATФ}}$ -каналів, невідома [24, 29]. Проте в досліджах на серці щурів лінії Вістар віком 4–8 тиж при використанні методу імуноблотингу виявлено сильну експресію Kir6.1-субодиниць  $K_{\text{ATФ}}$ -каналів у фракціях мітохондрій і мікросом, і слабку – у фракціях плазматичної мембрани, і водночас експресія Kir6.2 у фракціях частинок мітохондрій і мембран виявилася також слабкою [68]. Експресію Kir6.2-субодиниць ці автори виявили в ендокарді, в міокарді передсердь і шлуночків, в гладеньком'язових клітин судин і встановили, що імунореактивність Kir6.1-субодиниць  $K_{\text{ATФ}}$ -каналів сконцентрована в мітохондріях, а Kir6.2-переважно в ендоплазматичній сітці. Імунологічні дослідження виявили наявність обох формуючих пору субодиниць Kir6.1 і Kir6.2 у мітохондріях мозку [38].

Незважаючи на те, що молекулярні властивості SUR у міто- $K_{\text{ATФ}}$ -каналах недостатньо вивчено, показано [29] вплив

фармакологічних засобів на властивості цих каналів. Слід відмітити їх властивість аналогічно до сарколемальних  $K_{\text{ATФ}}$ -каналів блокуватися під дією АТФ. Серед фармакологічних модуляторів міто- $K_{\text{ATФ}}$ -каналів – здебільшого речовини, які є модуляторами сарколемальних  $K_{\text{ATФ}}$ -каналів. Так, активаторами міто- $K_{\text{ATФ}}$ -каналів є діазоксид, кромакалім, пінацидил, RP66471, нікорандил, P1075, ізофлюран [29], інсулін [24]. Хімічну сполуку BMS191095 Buckley та співавт. [24] відносять до блокаторів, а Glab і співавт. [29] вважають її агоністом міто- $K_{\text{ATФ}}$ -каналів. Водночас обидва автори розглядають глібенкламід і 5-гідроксидеканоеву кислоту (5-HD) як блокатори зазначених каналів і мають спільну думку щодо функціонального значення міто- $K_{\text{ATФ}}$ -каналів (метаболічна регуляція мембранного потенціалу спокою мітохондрій, ішемічне прекондиціювання тощо).

При 1–2-годинній ішемії–реперфузії ізольованого серця щурів в умовах блокади в ньому сарколемальних (препаратом HMR 1098) або міто- $K_{\text{ATФ}}$ -каналів (за допомогою 5-HD), встановлено, що попереднє 12-тижневе тренування обмежує розміри інфаркту міокарда. Блокада міто- $K_{\text{ATФ}}$ -каналів не впливала на це обмеження, а сарколемальних – повністю попереджала обмеження розмірів інфарктної ділянки, яке відбувалося після фізичного тренування щурів і супроводжувалося збільшенням вмісту обох субодиниць сарколемальних  $K_{\text{ATФ}}$ -каналів і більш повним збереженням систолічної функції лівого шлуночка серця цих тварин [22]. Введення шурам МСС-134, нового інгібітора міто- $K_{\text{ATФ}}$ -каналів і активатора сарколемальних  $K_{\text{ATФ}}$ -каналів, за 10 хв до перетискання коронарної артерії і за 5 хв до реперфузії серця, припиняло кардіопротекторний ефект гіпоксичної гіпоксії (її моделювали імітацією підйому тварин на висоту 7000 м протягом 8 год на добу) [37]. Додавання діазоксиду в кардіоплегічний розчин, в якому зберігали ізольоване серце

щурів упродовж 3 або 8 год при 4<sup>0</sup> С з наступною 60-хвилинною реперфузією, знижувало вміст в ньому води, зменшувало екзоцитоз лактатдегідрогенази, креатинкінази та аспартатамінотрансферази, сприяло прискоренню коронарного кровотоку та збереженню скоротливої функції міокарда. Такому захисному ефекту діазоксиду протидіяв 5-HD [30]. Отже, при порушенні функцій  $K_{ATP}$ -каналів можуть відбутися істотні зміни функціонування різних клітин і тканин організму.

У генетичних дослідженнях на мишах при спонтанному спазмі коронарних судин показано ураження субодиноць  $K_{ATP}$ -каналів у різних тканинах: ураження SUR1 і Kir6.2 зумовлює нечутливість інсулін-секретуючого апарату до глюкози, ураження SUR2 і Kir6.1 – фенотип, подібний до проявів стенокардії людини, що призводить до ранньої смерті [49]. Узагальнюючи дані проведених генетичних досліджень за останні роки, Nichols і Koster [50], які описали домінантно-негативну експресію Kir6.2 у мишей, виявили, що активність панкреатичних  $K_{ATP}$ -каналів у цих тварин була пригнічена на 70 % відносно контролю, а толерантність до глюкози підвищувалася. Відмічено, що при діабеті 1-го типу у людини також спостерігається мутація Kir6.2, і надалі за допомогою схрещення вони отримали три генетично різні лінії тварин, у яких проявлялася „нормальна”, „низька” і „нульова” активність  $K_{ATP}$ -каналів у підшлунковій залозі.

У праці Aguilar-Bryan і співавт. [21] обговорюється рецесивна генетична форма персистуючої гіперінсулінемічної гіпоглікемії у немовлят, яка викликана втратою активності  $K_{ATP}$ -каналів  $\beta$ -клітин підшлункової залози. Порівнюється істотне порушення гомеостазу глюкози, котрий характеризує фенотип людини з фенотипом, який спостерігається у мишей з «нульовою» активністю  $K_{ATP}$ -каналів у підшлунковій залозі. Автори вказують, що при підви-

щенні вмісту метаболічних субстратів у крові (наприклад, внаслідок відповідної дієти), повинно відбуватися швидке прогресування секреції інсуліну. Хоч механізм такого прогресування ще не до кінця зрозумілий, саме його порушення вважають таким, яке забезпечує розвиток діабету 2-го типу. Мутації Kir6.2-субодиноці, які змінюють ворітний механізм каналу, можуть глибоко порушувати чутливість каналу до АТФ. Ці мутації, локалізовані в трансмембранних сегментах на значній відстані від ділянки приєднання АТФ і зумовлюють так званий „стабільновідкритий стан” каналу, при якому знижується його чутливість до препаратів сульфонілсечовини [50].

Таким чином, надмірна експресія мутантних  $K_{ATP}$ -субодиноць у підшлунковій залозі лежить в основі гіпо- чи гіперінсулінемічного фенотипу [21, 23]. Так, у немовлят, хворих на рецесивну форму гіперінсулінемічної гіпоглікемії, ідентифіковано близько 50 мутацій в обох субодиноцях, які припиняють або змінюють регуляцію  $K_{ATP}$ -каналів  $\beta$ -клітин [55]. На відміну від підшлункової залози, надмірна експресія субодиноць Kir6.2 або SUR.1 у міокарді чинить мінімальний вплив на нормальну функцію серця [50]. Водночас саме генетичний дефект  $K_{ATP}$ -каналів вважають передумовою до викликаного катехоламінами порушення шлуночкового ритму, тому застосування активатора цих каналів нікорандилу у пацієнтів із вродженим довгим рефрактерним періодом попереджувало напад запаморочення завдяки корекції реполяризації в міокарді [35].

Надмірна активація  $K_{ATP}$ -каналів може підвищити вміст калію в плазмі крові. При інтенсивному фізичному навантаженні описаний так званий синдром калієвого каналу, а в патологічних умовах їх відкриття може підвищити вміст калію до небезпечно рівня (цей стан успішно лікується глібенкламідом) [24]. Автори

докладно описали механізми та наслідки надмірної активації  $K_{AT\Phi}$ -каналів у гладеньком'язових клітинах судин при сепсисі і вважають цей процес головною причиною гіпотензії та зниженої реактивності судин до катехоламінів при септичному шоку.

Водночас відкриття  $K_{AT\Phi}$ -каналів репрезентує протекторний механізм при пошкодженні клітин. Механізм кардіопротекторного ефекту гіперкаліємії досліджений на щурах, з підвищеною чутливістю до солі [45]. Показано, що раціон з високим вмістом калію є захисним впливом на активну релаксацію лівого шлуночка незалежно від артеріального тиску, і вважають, що його додавання допоможе захистити серце, особливо у пацієнтів з гіпертензією.

## МЕХАНІЗМИ ДІЇ АКТИВАТОРІВ КАЛІЄВИХ КАНАЛІВ

Такі фактори, як внутрішньоклітинний рН (зокрема, ацидоз, при накопиченні молочної кислоти), фосфоліпіди (фосфатидилінозитолдифосфат) [50], метаболіти жирних кислот [41, 47] активують  $K_{AT\Phi}$ -канали. На  $KIR6.2$ -каналах, отриманих із стовбурових клітин, експресованих без SUR1, показано, що вірогідність їх відкриття значно нижча і стимулювальний ефект фосфатидилінозитолдифосфату більш слабкий, ніж у каналу, в якому наявні обидві субодиниці [50]. Як показано на ізольованих кардіоміоцитах морської свинки, коротколанцюгові жирні кислоти та їх похідні активують  $K_{AT\Phi}$ -канали [41] через зменшення їх чутливості до інгібуючого впливу АТФ [32], що особливо важливо в умовах ішемії. Так, для імітації ішемії міокарда в дослідах на кардіоміоцитах шлуночка щура як середовище для інкубації використовують розчини, які викликають стан гіпоксії, дефіциту глюкози, ацидозу, гіперлактатемії. Аналізуючи зміни скоротливої активності кардіоміоцитів, Lu і співавт. [43] встановили, що

найбільш важливим пошкоджувальним фактором при ішемії серця є молочна кислота, надлишок якої сприяє виникненню ацидозу. Епоксіейкозатриєнові кислоти (ЕЕТ), зокрема, 11, 12-ЕЕТ істотно підвищують вірогідність відкриття  $K_{AT\Phi}$ -каналів, водночас як ні арахідонова кислота, ні 11,12 – дигідроксіейкозатриєнова кислота, яка є продуктом гідролізу 11, 12 – ЕЕТ, таких ефектів не викликає [68]. Автори вважають, що 11,12-ЕЕТ зменшують асоціацію між вмістом АТФ і калієвим каналом в ізольованому кардіоміоциті. Вони встановили, що ЕЕТs (всі 4 ізомери) еквіпотенційно активують  $K_{AT\Phi}$ -канали кардіоміоцита через зменшення (більш ніж у 10 разів) їх чутливості до АТФ. Очевидно, що саме епоксидна група в ЕЕТ знижує чутливість каналу до АТФ, виходячи з того, що 11(S),12(R)-ЕЕТ активують  $K_{AT\Phi}$ -канали кардіоміоцитів, а 11(R),12(S)-ЕЕТ абсолютно неактивні [43].

Оксид азоту (NO) та арахідонова кислота також частково реалізують свої ефекти через  $K_{AT\Phi}$ -канали [47]. Вважають, що NO є активатором  $K_{AT\Phi}$ -каналів, виходячи з того, що пригнічення активності цитохромоксидази NO призводить до порушення енергетичного метаболізму [12]. Розслаблення гладеньком'язових клітин коронарних судин відбувається як внаслідок гіперполяризації мембрани, зумовленої відкриттям  $K_{AT\Phi}$ -каналів, так і через зниження вмісту АТФ, необхідного для функції скоротливого апарату м'язів [12]. NO може активувати  $K_{AT\Phi}$ -канали при сепсисі [24]. До такого висновку автори дійшли на підставі даних про те, що позаклітинний L-аргінін, який потрібен для тривалої продукції NO завдяки NO-синтазі, викликає постійну активацію  $K_{AT\Phi}$ -каналів в умовах 24-годинного введення ендотоксину, проте не має такого ефекту в контрольних гладеньком'язових клітин судин. Водночас активність  $K_{AT\Phi}$ -каналів гладеньком'язових клітин коронарних судин після

блокади продукції ендотеліального NO була на 20–35 % більшою, ніж після пошкодження ендотелію. Це свідчить про те, що утворення NO пригнічує активність цих каналів [5]. Автори вказують, що інші речовини ендотеліального походження, які є вазоконстрикторами, – викликають скорочення гладеньком'язових клітин (простагландини, лейкотриєни, продукти цитохром-P450) здатні активувати  $K_{\text{ATФ}}$ -канали. Аналогічно діє фермент DNаза 1, яка є одним із деструкторів актинових мікрониток у кардіоміоцитах [60] і цитохалазин В у гладеньком'язових клітин уретри свині [59], лептин, інсулін [46] та ізофлюран [24] – в нейронах, а в  $\beta$ -клітинах підшлункової залози вищеназвані канали активує  $H_2S$  [66].

Речовини-активатори калієвих каналів різноманітні за хімічною структурою і селективністю відносно  $K_{\text{ATФ}}$ -каналів у різних тканинах. До таких сполук відносять бензопірани (левкромакалім, вімакалім, MJ-355[40], (-)-MJ-451 [39]), бензотіадіазини (діазоксид), цианогунідини (пінацидил), циклобутендіони (WAY 151616), нікотинаміди (нікорандил), піримідини (міноксидил), третинні карбоноли (ZD-6169), тіоформаміди (априкалім) і дигідропіридиноподібні структури (ZM-244085). Первинною мішенню для їх дії є регульовальна субодиниця каналу – SUR, АТФ-зв'язувальний касетний білок [35]. АДФ при цьому відіграє роль кофактора, який визначає відповідність  $K_{\text{ATФ}}$ -каналів кардіоміоцитів відносно їх активатора (зокрема, діазоксиду) [27].

Водночас як точний молекулярний механізм дії активаторів  $K_{\text{ATФ}}$ -каналів залишається лише частково зрозумілим, але все таки відомо, що активація  $K_{\text{ATФ}}$ -каналів спроможна зменшувати викликане АТФ інгібування пори. Це може бути досягнуто стабілізацією обмеженої MgАДФ-ділянки нуклеотидзв'язувального домену 2 із SUR-субодиниці, що відкриває пору каналу. Більше того, ідентифіковані амінокислотні залишки, які визначають дію активатора

калієвого каналу. Вони знаходяться, зокрема, в останній трансмембранній ділянці (TMD2, від англ. Transmembrane domain) SUR [49]. Важливим є розуміння селективності фармакологічної дії активаторів калієвих каналів. Дійсно, ізоформа SUR2A, що переважає в серцевих і скелетних м'язах, і її споріднений аналог – SUR2B у гладеньком'язових клітинах, стимулюються широким спектром активаторів цих каналів. Ізоформа SUR1, представлена в нейрональній тканині і панкреатичних  $\beta$ -клітинах, активується лише деякими специфічними речовинами. Тому знання розподілу ізоформи SUR дає можливість для створення тканиноспецифічних терапевтичних засобів.

Активатори калієвих каналів викликають виражену вазодилатацію за допомогою стимуляції  $K_{\text{ATФ}}$ -каналів гладеньком'язових клітин, що робить їх перспективними для корекції функції серцево-судинної системи при її порушенні. Так, встановлено, що активатор калієвих каналів – пінацидил дозозалежно збільшує коронарний кровотік (з 31 до 84 мл/хв), причому у високих дозах це відбувається без виражених змін значень тиску в аорті та частоти серцевих скорочень (ЧСС) [62]. Показано збереження кінцево-діастолічного тиску у лівому шлуночку та коронарного кровотоку, структурних елементів серця, включаючи мітохондрії і вставні диски після кальцієвого парадоксу, під впливом діазоксиду, порівняно з серцями, які не обробляли препаратом [65]. Іншою позитивною стороною активаторів калієвих каналів є те, що вони, скорочуючи ПД, можуть попередити аритмії, пов'язані з неправильною ранньою реполяризацією або її затримкою після деполізації. В моделях тривалого рефрактерного синдрому та викликаних препаратами шлуночкових аритмій, пінацидил і нікорандил достатньо ефективні в пригніченні неправильного автоматизму [35]. Водночас недостатня вибірковість вищеназ-

ваних препаратів і побічні ефекти обмежують їх клінічне використання в терапії гіпертонії.

Встановлено, що іптакалім (2,3-диметил-п-(1-метилетил)-2-бутиламін), котрий належить до нового хімічного типу активаторів калієвих каналів – аліфатичних амінів, має унікальні фармакологічні властивості. Так, досліди *in vitro* показали, що іптакалім розширює судини та проявляє виражений антигіпертензивний ефект на різних експериментальних моделях: щурах, схильних до інсульту та зі спонтанною артеріальною гіпертензією (SHR) і собаках з гіпертонією (2K1C RHD) [63]. Дослідники показали, що у тварин усіх груп спостерігався стійкий і тривалий антигіпертензивний ефект, однак значно менший порівняно з пінацидилом, ніфедипіном, каптоприлом і бісопрололом. Причому при тривалому (протягом 30 діб у SHR або 14 діб – у 2K1C RHD) введенні іптакаліму, звикання не розвивалося, і, виходячи з цих даних, зроблено висновок, що іптакалім є перспективним антигіпертензивним препаратом. У дослідах з хронічним введенням іптакаліму було виявлено [63] ремоделювання судин у SHR і ремоделювання серця у щурів, схильних до інсульту. Інша речовина, BVT12777, викликала гіперполяризацію нейронів, чутливих до глюкози, збільшуючи активність  $K_{ATP}$ -каналів, і при цьому їх активація не залежала від фосфатидилінозитол-3-кінази, що є протилежним до дії лептину та інсуліну [46]. Цими дослідниками встановлено, що BVT 12777 викликав активацію  $K_{ATP}$ -каналів в ізольованих фрагментах плазматичної мембрани нейронів. Інші активатори MJ-355 [40] і (-)-MJ-451 [39], похідні бензопірану, проявили антигіпертензивний і антиаритмічний ефекти, особливо при фібриляції шлуночків, і найбільш виражено аритмія пригнічувалася в умовах гострої ішемії міокарда. Крім того, (-)-MJ-451 зменшував розміри інфаркту, викликаного ішемією–реперфузією. Антигі-

пертензивний ефект, спричинений обома речовинами, не супроводжувався рефлекторною тахікардією, але викликав несуттєве зниження ЧСС. Кардіопротекторна дія не була зумовлена вазодилатацією і, таким чином, цей факт свідчить про кардіоселективні властивості речовини [40]. Виражений антигіпертензивний ефект MJ-355, хоч і не викликав вазодилаторного впливу на ізольованій аорті та мезентеріальній артерії щура, але призводив до брадикардії (а не тахікардії, яку викликають більшість вазодилаторів). Автори припускають, що така реакція є або результатом центрального гальмування барорефлексу, або наслідком прямого гальмівного впливу на водій ритму серця (синусопередсердний вузол) [40]. Ці дані не дали змогу авторам пояснити, чому антигіпертензивний ефект (-)-MJ-451 подібний до такого у кромакаліму та пінацидилу. В усякому разі активатори  $K_{ATP}$ -каналів можуть створити так зване хімічне прекодиціювання, яке посилює здатність серця до протидії перехідному процесу кисневого голодування та зменшує пошкодження тканини під час гострого інфаркту міокарда [39].

### **БЛОКАТОРИ $K_{ATP}$ -КАНАЛІВ: МЕХАНІЗМИ ТА ЕФЕКТИ ЇХ ДІЇ**

Електрофізіологічні дослідження показали, що  $K_{ATP}$ -канали потенціалнезалежні, їх природними блокаторами виступають АТФ, ацетилхолін [35], вазопресин [44], протеїнкіназа С і, за механізмом зворотного зв'язку, NO [5]. Дискусія про гальмівний вплив інгібіторів синтази NO (NOS) на  $K_{ATP}$ -канали, про наслідки такого впливу та про роль NO як регулятора мозкового кровотоку узагальнена Phillis [52]. Серед фармакологічних речовин селективним блокаторм  $K_{ATP}$ -каналів є глібенкламід [32–34, 62]. У праці Buckley та співавт. [24] наведено блокатори згаданих каналів, залежно від їх субтипу та локалізації і, окрім



глібенкламід, до блокаторів віднесено: толбутамід – в мозку та підшлунковій залозі, NMR1098, NMR1883, вазопресин, ангіотензин II – у серці, PNU-37883A у гладеньком'язових клітинах більшості кровоносних судин. Встановлено, що PNU-37883A впливає через інгібування пори каналу [25]. Ця речовина пригнічує нативний  $K_{ATP}$ -струм в ооцитах *Xenopus*, в міоцитах сечовивпускального каналу, гладеньком'язових клітинах мезентеріальної артерії та рекомбінантних каналах Kir6.1/SUR 2B (хоча природа пори цих каналів не є ідентичною), проте не чинить гальмівного впливу в клітинах інсуліноми, кардіоміоцитів, скелетних м'язах і в рекомбінантних каналах, які містять субодиницю Kir6.2. Крім того, PNU-37883A протидіє розвитку в щурів, котів і собак гіпотензії, викликаній введенням активатора  $K_{ATP}$ -каналів левкомакаліму [56]. Teramoto та співавт. встановили, що PNU-37883A пригнічує й інші типи калієвих каналів: калієві канали низької провідності епітелію висхідного коліна петлі Генле, дофамінмодульовані, внутрішньоклітинні кальційактивовані калієві канали великої провідності, а також потенціалзалежні кальцієві канали L-типу [58]. Блокада  $K_{ATP}$ -каналів серця собак не перешкоджає розширенню коронарних судин у відповідь на навантаження, проте в стані спокою відбувається зниження коронарного кровотоку на 12–20 %, і навіть посилене споживання кисню виявляється недостатнім для компенсації кровопостачання міокарда, що призводить до скоротливої дисфункції серцевого м'яза [62]. Встановлено також, що в умовах важкого стресу суттєво знижується функціональна активність  $K_{ATP}$ -каналів гладеньком'язових клітин коронарних судин, і водночас адаптація до коротких стресових впливів призводить до збільшення їх активності [5]. Автори вважають, що зниження активності  $K_{ATP}$ -каналів на тлі підвищеного утворення NO, характерного для адаптації, створює умови для збере-

ження внутрішньоклітинних джерел енергії, що необхідно для повноцінної адаптативної відповіді. В досліджах на ендотеліальних клітинах судин встановлено посилення продукції NO у відповідь на дію аденозину, а також виявлено, що вазодилаторна відповідь коронарних артерій на дію аденозину погіршується після видалення ендотелію або при дії інгібіторів NOS. Це відповідає концепції, що саме NO забезпечує відповідь судин на аденозин [62]. Завдяки активації аденозином  $K_{ATP}$ -каналів гладеньком'язових клітин і викликаній у них гіперполяризації відбувається зниження артеріального тиску. Phillis, узагальнюючи результати фізіологічних і біохімічних досліджень аденозинових рецепторів (A1, A2A, A2B і A3 і рецепторів до аденінових нуклеотидів АТФ і АДФ (P2X і P2Y), навів найбільш поширені їх агоністи та антагоністи, розподіл цих рецепторів у церебральних артеріях і позаклітинній речовині мозку, описав методики для їх визначення і оцінки, а також „капкани”, в які можна потрапити при їх використанні [52]. Автор акцентував увагу на тому, що головна роль у метаболічній зміні кровотоку належить A2A-рецепторам, а роль A2B – є незначною. Він вважає первинним ефектом, що призводить до релаксації гладеньком'язових клітин і підвищення кровотоку, активацію  $K_{ATP}$ -каналів, яка відбувається внаслідок приєднання до рецептора активатора. На смужках аорти щурів також показано, що для вивільнення NO (опосередкованого A1) необхідна, зокрема, активація  $K_{ATP}$ -каналів [53]. При використанні техніки доплерівської флоуметрії в лабораторії катетеризації серця визначено, що введення в ангиографічно нормальну коронарну артерію глібенкламід викликало дозозалежне зменшення коронарного кровотоку та підвищення опору коронарних судин [33]. У наступних своїх роботах дослідники змоделювали метаболічну коронарну вазодилатацію з розвитком гіперемії міокарда і

виявили властивість глібенкламіду до протидії цьому процесові [34]. І, насамкінець, нині не викликає сумнівів перспективність розробки лікарських засобів, які модулюють функцію  $K_{AT\Phi}$ -каналів, зокрема

блокаторів цих каналів – похідних аміногуанідину, для лікування діабету [66].

Активатори  $K_{AT\Phi}$ -каналів можуть застосовуватись для лікування таких захворювань:

Препарат	Показаня до застосування	Протипоказання до застосування	Побічні ефекти гіпотонія,
Діазоксид (Hyperstat, Proglycem)	гіпертонічна хвороба, зокрема, гіпертонічний криз, легенева гіпертензія, гіпоглікемія немовлят	Гіперчутливість до діазоксиду, нещодавно перенесений інфаркт міокарда	рефлекторна тахікардія, погіршення перебігу стенокардії, гіперглікемія
Міноксидил (Loniten, Rogaine)	Облісіння андрогенне або викликане препаратами, імпотенція, гіпертонія	Гіперчутливість до міноксидилу	Гіпертрихоз, рефлекторна тахікардія, затримка води
Нікорандил (Adancor, Dancor, Ikorel, Sigmart)	Стенокардія, аритмія, артеріальна гіпертонія	Гіперчутливість, нещодавно перенесений інфаркт міокарда, порушення провідності міокарда, функціональна гіпотензія	Головний біль, гіпотонія, висипання, виразки на слизовій оболонці ротової порожнини,
Пінацидил (Pindac)	Артеріальна гіпертензія	Гіперчутливість, гострий інфаркт міокарда, інсульт, судинна криза	Головний біль, затримка води, гіпертрихоз, рефлекторна тахікардія

Однак існують побічні ефекти: порушення ритму серця [35, 40], гальмування продукції інсуліну [21, 55], рефлекторна тахікардія [39, 63], які обмежують клінічне використання активаторів  $K_{AT\Phi}$ -каналів або вимагають їх комбінування з препаратами, котрі нівелюють ці ефекти або протидіють їх розвитку.

Діазоксид, як периферичний вазодилататор, застосовують внутрішньовенно при гіпертонічному кризі, при цьому розширення судин відбувається завдяки безпосередній дії препарату на гладеньком'язові клітини артеріол і призводить до швидкого зниження загального периферичного опору

судин [4]. Рекомендується одночасно вводити фуросемід, виходячи з властивості діазоксиду викликати „затримку води і гіпоглікемію”. Інші автори вказують, що побічною дією діазоксиду є гіперглікемія, артеріальна гіпотонія, ішемія серця або мозку [19]. Тобто простежуються деякі протиріччя даних літератури щодо впливу селективного активатора  $K_{AT\Phi}$ -каналів діазоксиду: яка дія йому властива більшою мірою – проішемічна чи протекторна, гіперглікемічна чи гіпоглікемічна, проаритмічна завдяки скороченню рефрактерного періоду чи антиаритмічна? В усякому разі, ці та інші побічні ефекти стимулювали

пошук нових активаторів  $K_{ATP}$ -каналів. Тому інтерес викликало вивчення ефектів нових вітчизняних активаторів  $K_{ATP}$ -каналів – аналогів пінацидилу (ПФ-5 і ПФ-10). Завдяки введенню до складу молекули фторвмісної групи ПФ-5 (флокалін) виявився менш токсичним, ніж інші активатори калієвих каналів [6, 8]. Проведено ідентифікацію дії ПФ-5 і ПФ-10 за допомогою глібенкламиду і на ізольованих судинах морської свинки показано, що ці сполуки є потужними вазодилаторами [13]. ПФ-10 викликав зниження опору коронарних судин серця морської свинки і збільшував силу серцевих скорочень, чинив антиаритмічну дію, покращував функції ішемізованого серця в період реперфузії [14]. Показано, що флокалін і деякі його аналоги викликають зменшення артеріального тиску в основному внаслідок зниження тону судин, а насосна функція серця при цьому не тільки зберігається, а навіть підвищується [20]. Виявлено також, що нові фторвмісні аналоги діазоксиду проявляють негайний, виражений і достатньо тривалий гіпотензивний ефект у щурів і морських свинок в умовах однократного внутрішньовенного введення [15, 17], що відповідає фармакодинаміці їх прототипу – діазоксиду, який починає діяти через 1 хв після введення, а максимум ефекту досягається за 10 хв, і діє як потужний артеріолярний вазодилатор [2, 19]. У працях вітчизняних дослідників встановлено, що фторвмісні аналоги діазоксиду проявляють вазодилаторну дію через активацію саме  $K_{ATP}$ -каналів гладеньком'язових клітин судин [10], і можуть мати, подібно до свого прототипу діазоксиду, кардіопротекторні властивості [7]. У результаті вивчення впливу нових вітчизняних фторвмісних активаторів міто- $K_{ATP}$ -каналів – аналогів діазоксиду на окисне фосфорилування в ізольованих мітохондріях печінки щура встановлено, поперше, що діазоксид (його аналоги – меншою мірою) пригнічує АДФ-стимульоване

дихання за умов окиснення сукцинату натрію. Така його дія може бути опосередкована інгібуванням активності сукцинатдегідрогенази. [9]. По-друге, активація  $K_{ATP}$ -каналів за допомогою вищезгаданих активаторів зумовлює роз'єднання процесів дихання та фосфорилування. Водночас встановлено, що інгібітор міто- $K_{ATP}$ -каналів 5-ND викликає роз'єднувальний вплив на окисне фосфорилування, про що може свідчити збільшення контрольованого дихання та зменшення дихального коефіцієнта. Також показано, що в умовах тривалого застосування в терапевтичних дозах, один з фторвмісних аналогів діазоксиду, на відміну від самого діазоксиду, не викликає дисциркуляторних структурних порушень серця щурів [16, 18].

Таким чином, за останні роки було досягнуто значних успіхів у розумінні механізмів функціонування  $K_{ATP}$ -каналів і у з'ясуванні ролі цих каналів у фізіологічних та патофізіологічних процесах. Проте, незважаючи на суттєві досягнення в цій галузі, нині є велика кількість проблем, котрі вимагають вирішення.

**I.S. Checkman, K.V. Tarasova, V.G. Shevchuk**

#### **$K_{ATP}$ CHANNELS: PHYSIOLOGICAL PROPERTIES AND AND INFLUENCE OF MEDICINAL SUBSTANCES**

Unique function of ATP - sensitive  $K^+$  channels ( $K_{ATP}$ ) is maintenance of interrelation between a metabolism and excitability of cells of various bodies and fabrics. In smooth muscle cells activation  $K_{ATP}$  channels leads to vasodilatation, in  $\beta$  - cells of a pancreas these channels play a role in interface of excitability of a membrane and secretion of insulin. Sulfonylurea drugs lowering a level of glucose in blood which use for treatment of a 2 type diabetes, - influence, contacting SUR 1 subunit and oppressing thus a  $K_{ATP}$  current. It leads to membranes depolarisation, to  $Ca^{2+}$  entrance in cells and secretions of insulin. As opposed to this, diazoxide and pinacidil which reduce allocation of insulin, reduce arterial pressure, are specific  $K_{ATP}$  activators. These preparations render therapeutic effects, stimulating  $K_{ATP}$  and as consequence, limit increase of a level intracellular  $Ca^{2+}$  at depolarisation. At an ischemia of heart activation of  $K_{ATP}$  channels reduces duration of potential of action, and it leads to reduction of  $Ca^{2+}$  entrance and renders

cardio protective action. For last years significant successes in understanding of molecular mechanisms, determines  $K_{ATP}$  channels activity, and in finding-out of their role in physiological and pathological processes are achieved. In this review of the literature the basic achievements in this area, and also problems which should be solved are considered.

*O.O. Bogomoletz National Medical University, Kyiv*

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Бондаренко О.І., Сагач В.Ф. Участь мітохондрій у гіперполяризації ендотеліальних клітин при дії ацетилхоліну // Фізіол. журн. – 2006. – **52**, № 5. – С. 6–11.
- Дядык А.И., Багрий А.Э. Артериальная гипертензия в современной практике. – Донецк: Норд-Пресс, 2006. – 322 с.
- Исаев Н.К., Стельмашук Е.В., Зоров Д.Б. Клеточные механизмы гипогликемии головного мозга // Биохимия. – 2007. – **72**, № 5. – С. 586–594.
- Кузько Н.В., Кузько Ю.Н., Кузько И.Н. Диагностика, лечение и профилактика гипертонической болезни на врачебном участке. – К.: Здоров'я, 2004. – 408 с.
- Лазуко С.С., Солодков А.П., Манухина Е.Б. Адаптация к коротким стрессорным воздействиям увеличивает функциональную активность АТФ-чувствительных калиевых каналов гладкомышечных клеток коронарных сосудов // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова – 2006. – **92**, № 12. – С. 1444–1462.
- Малетина И.И., Петко К.И., Шаваран С.С. и др. Синтез и сердечно-сосудистые эффекты фторсодержащих арилцианогуанидинов (аналогов пинацидила) // Хим.-фарм. журн. – 1997. – **31**, № 6. – С. 11–13.
- Нагібін В.С., Досенко В.Є., Пивовар С.М. Фторованний аналог діазоксиду попереджає апоптоз неонатальних кардіоміоцитів під час аноксії-реоксигенації // Фізіол. журн. – 2004. – **50**, № 3. – С. 3–8.
- Петко К.И., Речицкий А.Н., Малетина И.И., Ягупольский Л.М. Фторсодержащие арил-цианогуанидины-новые аналоги лекарственного препарата пинацидила // Укр. хим. журн. – 1996. – **62**, № 11. – С. 54–61.
- Пивовар С.М., Коржов В.І., Струтинський Р.Б., Ягупольський Л.М., Мойбенко О.О. Вплив фторвмісних активаторів мітохондріальних аденозинтрифосфатчутливих калієвих каналів на окисне фосфорилування // Фізіол. журн. – 2006. – **52**, № 3. – С. 25–33.
- Пивовар С.М., Струтинський Р.Б., Ягупольський Л.М., Мойбенко О.О. Дослідження механізму дії нових фторвмісних аналогів діазоксиду на судинний тонус // Там само. – 2004. – **50**, № 2. – С. 27–33.
- Резник А.В., Федоров В.В., Розенштраух Л.В. Ионные каналы и токи в кардиомиоцитах // Кардиология. – 2006. – № 2. – С. 4–18.
- Сепиашвили Р.И. Основы физиологии иммунной системы. – М.: Медицина – Здоровье, 2003. – 240 с.
- Струтинський Р.Б., Мойбенко О.О., Ягупольський Л.М. Дослідження вазомоторних ефектів нових фторвмісних синтетичних активаторів АТФ-залежних калієвих каналів // Фізіол. журн. – 2000. – **46**, № 4. – С. 17–22.
- Струтинський Р.Б., Мойбенко О.О., Ягупольський Л.М. та ін. Дослідження кардіопротекторних ефектів нового фторвмісного активатора АТФ-залежних калієвих каналів // Там само. – 2001. – **47**, № 2. – С. 16–23.
- Тарасова К.В., Шевчук В.Г. Гемодинамічні ефекти нових фторвмісних аналогів діазоксиду // Там само. – 2006. – **52**, № 2. – С. 99–100.
- Тарасова К.В., Шевчук В.Г., Григурок О.В. та ін. Дослідження структурних змін міокарда щурів при тривалому введенні активаторів калієвих каналів (діазоксиду та його фторовмісних аналогів) // Вісн. Він. нац. мед. ун-ту. – 2007. – **11**, № 1/2. – С. 538–542.
- Тарасова К.В., Шевчук В.Г., Французова С.Б., Лісова Г.О. Порівняльне вивчення впливу нових фторвмісних аналогів діазоксиду на гемодинамічні і ЕКГ-показники щурів і морських свинок // Сб. тр. Крым. гос.мед. ун-та им. С.И. Георгиевского. – 2006. – С. 136–139.
- Тарасова Е.В., Шевчук В.Г., Французова С.Б. Структурно-функциональные взаимоотношения в механизме действия активаторов калиевых каналов // Сб. материалов XIV рос. нац. конгр. «Человек и лекарство». – М., 2007. – С. 884.
- Туманов В.А., Марушко Ю.В., Вікторов О.П., Гищак Т.В. Фармакотерапія серцево-судинних захворювань у дітей. – К.: Друкар, 2006. – 204 с.
- Ягупольский Л.М., Петко К.И., Тарасова Е.В.. Фторсодержащие активаторы калиевых каналов – флокалин и его аналоги // Журн. орган. та фармац. хімії. – 2004. – 2, вип. **4** (8). – С. 11–16.
- Aguilar-Bryan L., Bryan J., Nakazaki M. Of mice and man:  $K_{ATP}$  channels and insulin secretion // Recent Prog. Horm. Res. – 2001. – **56**. – P. 47–68.
- Brown D.A., Chicco A.J., Jew K.N. et al. Cardioprotection afforded by chronic exercise is mediated by the sarcolemmal, and not the mitochondrial isoform of the  $K_{ATP}$  channels // J. Physiol. – 2005. – **569**, № 3. – P. 913–924.
- Bryan J., Vila-Carries W.H., Zhao G. et al. Toward linking structure with function in ATP-sensitive  $K^+$  channels // Diabetes. – 2004. – **53**, Suppl. 3. – P. S104–S112.
- Buckley J., Singer M., Clapp L.H. Role of  $K_{ATP}$  channels in sepsis // Cardiovascular. Res. – 2006. – **72**. – P. 220–230.
- Cui Y., Tinker A., Clapp L.H. Different molecular sites of action for the  $K^+$  channel inhibitors, PNU-99963 and PNU-37883A // Brit. J. Pharmacol. – 2003. – **139**. – P. 122–128.
- Davidson S.M., Duchon M.R. Endothelial mitochon-

- dria contributing to vascular function and disease // *Circulat. Res.* – 2007. – **100**, № 8. – P. 1128–1141.
27. D'hahan N., Moreau C., Prost A-L. et al. Pharmacological plasticity of cardiac ATP-sensitive potassium channels toward diazoxide revealed by ADP // *Pharmacology.* – 1999. – **96**, Issue 21. – P.12162–12167.
  28. Enkvetchakul D., Loussouarn G., Makhina E. et al. The kinetic and physical basis of  $K_{ATP}$  channel gating: toward a unified molecular understanding // *Biophys. J.* – 2000 – **78**, № 5. – P. 2334–2348.
  29. Glab M., Lojek A., Wrzosek A. et al. Endothelial mitochondria as a possible target for potassium channel modulators// *Pharmacol. Reports.* – 2006. – **57**. – Suppl. 89–96.
  30. GuoWei, Shen Y-I., Chen Y-y. Protective action of mitochondrial  $K_{ATP}$  channels activator on heart of rats at it krioconservation // *Med. Sci.* – 2005. – 34, № 4. – P. 331–338.
  31. Hanley P.J., Mickel M., Loffler M. et al.  $K_{ATP}$  channel – independent targets of diazoxide and 5 – hydroxydecanoate in the heart // *J. Physiol.* – 2002. – **542**, № 3. – P. 735–741.
  32. Faroque H.M., Meredith I.T. Effect of adenosine triphosphate-sensitive potassium channel inhibitors on coronary metabolic vasodilation // *Trends Cardiovasc. Med.* – 2007. – **17**, № 2. – P. 63–68.
  33. Faroque H.M., Meredith I.T. Effect of ATP-sensitive potassium channel inhibition on resting coronary vascular responses in humans // *Circulat. Res.* – 2002. – **90**. – P. 231–236.
  34. Faroque H.M., Worthley S.G., Meredith I.T. Effect of ATP – sensitive potassium channel inhibition on coronary metabolic vasodilation in humans // *Arteriosclerosis, thrombosis and Vasc. Biol.* – 2004. – **24**. – P. 905–910.
  35. Jahangir A., Terzic A. Focused issue on  $K_{ATP}$  channels.  $K_{ATP}$  channel therapeutics at the bedside // *J. Molec. and Cell. Cardiol.* – 2005. – **39**. – P. 99–112.
  36. Inagaki N., Tsuura Y., Namba N. et al. Cloning and functional characterization of a novel ATP-sensitive potassium channel ubiquitously expressed in rat tissues, including pancreaticislets, pituitary, skeletal muscle, and heart // *J.Biol.Chem.* – 1995. – **270**, № 11. – P. 5691–5694.
  37. Kolar F., Neckar J., Ostadal B. MCC-134, a blocker of mitochondrial and opener of sarcolemmal ATP-sensitive  $K^+$  channels abrogates cardioprotective effects of chronic hypoxia // *Physiol. Res.* – 2005. – **54**, № 4. – P. 467–471.
  38. Lacza Z., Snipes J.A., Kis B. et al. Investigation of the subunit composition and the pharmacology of the mitochondrial ATP-dependent  $K^+$  channel in the brain // *Brain Res.* – 2003. – **994**. – P. 27–36.
  39. Lee Y-M., Yen M-H., Peng Y-Y. et al. The antihypertensive and cardioprotective effects of (-)-MJ-451, an ATP-sensitive  $K^+$  channel opener // *Eur. J.Pharmacol.* – 2000. – **397**. – P. 151–160.
  40. Lee Y-M., Peng Y-Y., Shey J-R. et al. The effects of newly synthesized ATP-sensitive potassium channel opener, MJ-355 on blood pressure and myocardial ischemia-reperfusion injury in rats // *Jap. J. Pharmacol.* – 1999. – **81**. – P. 185–193.
  41. Liu G.X., Hanley P.J., Ray J., Daut J. Long chain acyl – CoA esters and fatty acids are potent modulators of surface  $K_{ATP}$  channels in the heart // *J.Physiol. Proc.* – 2001. – **533**. – P. 32–33.
  42. Liu H., Mc Pherson B., Baman T., Mc Pherson S., Vao Z. Oxygen radicals activate protein kinase C and  $K_{ATP}$  channels – signal transduction of flumazenil – induced preconditioning in cardiomyocytes // *Anesth. and Analg.* – 2001. – **92**, №2. – P. 13–15.
  43. Lu J., Zang W-J., Yu X-J. et al. Effects of ishaemia-mimetic factors on isolated rat ventricular myocytes // *Exp. Physiol.* – 2005. – **90**, № 4. – P. 497–505.
  44. Masago T., Kunihiro T., Rumi M. et al. Vasopressin inhibits sarcolemmal ATP - sensitive  $K^+$  channels via  $V_1$  receptors activation in the guinea pig heart // *Circulat. J.* – 2002. – **66**, № 3. – P. 277–282.
  45. Matsui H., Shimosawa T., Uetake Y. et al. Protective effect of potassium against the hypertensive cardiac dysfunction: association with reactive oxygen species reduction // *Hypertension.* – 2006. – **48**, № 2. – P. 225–231.
  46. Mirshamsi S., Laidlaw H.A., Spanswick D., Ashford M.L.J. Activation of hypothalamic ATP – sensitive  $K^+$  channels by the aminoguanidine carboxylate BVT 12777 // *J. Neuroendocrinol.* – 2005. – **17**, № 4. – P. 246–254.
  47. Moncada G.A., Kishi Y., Numano F. Effects of acidosis and NO on nicorandil-activated  $K_{ATP}$  channels in guinea-pig ventricular myocytes // *Brit. J. Pharmacol.* – 2000. – **131**, №6. – P.1097–1104.
  48. Nichols C.G., Koster J., Enkvetchakul D., Flagg T.  $K_{ATP}$  channels: from structure to disease // *Бюл. мембраны.* – 2006. – **23**, № 2. – С. 101–110.
  49. Nichols C.G.  $K_{ATP}$  channels as molecular sensors of cellular metabolism // *Nature.* – 2006. – 440, № 23. – P. 470–476.
  50. Noma A. ATP – regulated  $K^+$  channels in cardiac muscle // *Nature.* – 1983. – **305**. – P. 147–148.
  51. Ovide – Bordeaux S., Ventura – Clapier R., Veksler V. Do modulators of the mitochondrial  $K_{ATP}$  channel change the function of mitochondria in situ? // *J. Biol. Chem.* – 2000. – **275**, Issue. 47. – P. 37291–37295.
  52. Phillis J.W. Adenosine and adenine nucleotides as regulators of cerebral blood flow: roles of acidosis, cell swelling, and  $K_{ATP}$  channels // *Crit. Rev. Neurobiol.* – 2004. – **16**, № 4. – P. 237–270.
  53. Ray C.J., Marshall J.M. The cellular mechanisms by which adenosine evokes release of nitric oxide from rat aortic endothelium // *J. Physiol.* – 2005. – **570**, № 1. – P. 85–96.
  54. Seino S., Mici T. Physiological and pathophysiological roles of ATP-sensitive  $K^+$  channels // *Prog. Biophys. Mol. Biol.* – 2003. – **81**. – P. 133– 176.
  55. Sharma N., Crane A., Gonzales G. et al. Familial hyperinsulinism and pancreatic b-cell ATP – sensitive potassium channels // *Kidney international.* – 2000. –

57. – P.803–808.
56. Teramoto N. Pharmacological profile of U-37883A, a channel blocker of smooth muscle-type ATP-sensitive  $K^+$  channels // *Cardiovasc. Drug Rev.* – 2006. – **24**, № 1. – P. 25–32.
57. Teramoto N. Physiological roles of ATP-sensitive  $K^+$  channels in smooth muscle // *J. Physiol.* – 2006. – **572**, № 3. – P. 617–624.
58. Teramoto N., Aishima M., Zhu H.L. Effects of U-37883A on intracellular  $Ca^{2+}$ -activated large conductance  $K^+$  channels in pig proximal uretral myocytes // *Eur. J. Pharmacol.* – 2004. – **506**. – P. 1–7.
59. Teramoto N., Tomoda T., Yunoki T. et al. Modification of ATP-sensitive  $K^+$  channels by proteolysis in smooth muscle cells from pig urethra // *Life sci.* – 2002. – **72**. – P. 47–485.
60. Terzic A., Kurachi Y. Action microfilament disrupters enhance  $K_{ATP}$  channel opening in patches from guinea-pig cardiomyocytes // *J. Physiol.* – 1996. – **492**, № 2. – P. 395–404.
61. Thien-son N., Winn R., Janigro D. ATP – sensitive potassium channels may participate in the coupling of neuronal activity and cerebrovascular tone // *J. Physiol.* – 2000. – (Heart Circulat. Physiol.) – 278. – P. H 878–H885.
62. Traverse J.H., Chen Y., Hou M.X. et al. Effect of  $K_{ATP}$  channel and adenosine receptor blockade during rest and exercise in congestive heart failure // *Circulat. Res.* – 2007. – **100**, № 11. – P. 1643–1649.
63. Wang H., Long C-L, Zhang Y-L. A new ATP-sensitive potassium channel opener reduces blood pressure and reverses cardiovascular remodeling in experimental hypertension // *J. Pharmacol. and Exp. Therap.* – 2005. – **312**, № 3. – P. 1326–1333.
64. Wang S., Cone J., Liu Y. Dual roles of mitochondrial  $K_{ATP}$  channels in diazoxide-mediated protection in isolated rabbit hearts // *Amer. J. Physiol.; Heart and Circulat. Physiol.* – 2001. – **280**, Issue 1. – P. H246–H255.
65. Wang Y., Ashraf M. Role of protein kinase C in mitochondrial  $K_{ATP}$  channel – mediated protection against  $Ca^{2+}$  overload injury in rat myocardium // *Circulat. Res.* – 1999. – **84**. – P. 1156–1165.
66. Wei Y., Guangdong Y., Xuming J. et al. Activation of  $K_{ATP}$  channels by H S in rat insulin-secreting cells and the underlying mechanisms // *J. Physiol.* – 2005. – **569**, № 2. – P. 519–531.
67. Wu Gang, Huang Cong-xin, Tang Yan-hong. et al. Huang Zheng-rong. Changes of  $IK_{ATP}$  current density and allosteric modulation during chronic atrial fibrillation // *Chin. Med. J.* – 2005. – **118**, № 14. – P. 1161–1166.
68. Xiao Y.- F. Cyclic AMP-dependent modulation of cardiac L-type  $Ca^{2+}$  and transient outward  $K^+$  channel activities by epoxyeicosatrienoic acids // *Prostagland. and other lipid mediat.* – 2007. – **82**. – P.11–18.
69. Zhou R., Liu L-m., Hu De-yao. Effect of nitric oxide – induced tyrozine phosphorylation of calcium – activated potassium channel alfa subunit on vascular hyporesponsiveness in rats // *Chin. J. Traumatol.* – 2005. – **8**, № 4. – P. 209 – 215.

*Нац. мед. ун-т ім. О.О. Богомольця, Київ*

*Матеріал надійшов до редакції 26.11.2007*