

Протекторні властивості активації АТФ-чутливих калієвих каналів

Р.Б. Струтинський

Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, Київ; e-mail: ruslans@biph.kiev.ua

Одним із головних ендогенних механізмів захисту при зниженні енергоресурсів клітини є система АТФ-чутливих калієвих (K_{ATP}) каналів, яку вважають центральним метаболічним сенсором щодо її енергозабезпечення. Ці канали мають нейро-, церебро-, кардіо-, нефропротекторні та інші захисні ефекти, в основі яких лежить пригнічення збудливості і метаболізму, та нормалізація біоенергетичних процесів зі збереженням високого вмісту АТФ. У цій статті розглядаються основні механізми кардіопротекторної дії активації K_{ATP} -каналів та можливе застосування їх активаторів для корекції патологічних станів.

Ключові слова: АТФ-чутливі калієві канали; кардіопротекція.

Захисні ефекти активації K_{ATP} -каналів

Один із основних ендогенних механізмів захисту клітини при зниженні її енергоресурсів - активація АТФ-чутливих калієвих (K_{ATP}) каналів. Їх особливістю є властивість відкриватися у відповідь на зменшення внутрішньоклітинної концентрації АТФ нижче від мілімолярних значень [1, 2]. Це дає змогу вважати K_{ATP} -канали центральним метаболічним сенсором клітини щодо її енергозабезпечення [2, 3]. Такі високочутливі до вмісту АТФ молекулярні структури відіграють виняткову роль у синхронізації метаболізму та електричної активності клітин, регулюють потенціалзалежні мембранні функції та підтримують гормональний гомеостаз, а їх дисфункція може сприяти патогенезу [3-6]. І навпаки, активація цих каналів має захисні ефекти, зокрема, за ішемічного та епілептичного інсульту – підтримує електричну стабільність нейронів та попереджує їх ушкодження [5]. Адже відкривання згаданих каналів призводить до гіперполяризації цитоплазматичної мембрани та зменшення вмісту цитозольного кальцію, що послаблює електричну збудливість нейронів та постсинаптичну деполяризацію, індуковану збуджуючими нейромедіаторами

– глутаматом та аспартатом, які виділяються за гіпоксії при деполяризації нейронів [5]. Відомо, що порушення стадії реполяризації мембран нейронів сприяє генерації судом та розладів руху [7]. Водночас активація K_{ATP} -каналів попереджує епілептичні напади [5, 8]. Стимуляція вищезгаданих каналів попереджує індукований окисним стресом апоптоз нейронів [4], захищає нейрони та судинні ендотеліоцити від токсичної дії β -амілоїдних білків, яка є головною нейропатологічною рисою старіння та хвороби Альцгеймера [9]. Церебропротекторними ефектами відкривання K_{ATP} -каналів є нормалізація біоенергетичних процесів у головному мозку при гострому порушенні мозкового кровообігу, зростання вмісту АТФ та креатинфосфату, зменшення ознак метаболічного лактатацидозу [10].

Фармакологічні активатори цих каналів також зменшують втомлюваність скелетних м'язів та покращують їх роботу при гіпокаліємічному паралічі [11]. Стимуляція K_{ATP} -каналів може мати знеболюючий ефект, що опосередковується вивільненням ендорфінів, енкефалінів та активацією опіоїдних рецепторів [12]. Синтетичні активатори можуть посилювати анальгетичну дію наркотичних

© Р.Б. Струтинський

препаратів [13] та попереджувати синдром відміни морфіну [14]. Отже, активатори цих каналів можна використовувати в терапевтичних цілях як анальгетики при хронічних больових синдромах замість наркотичних знеболювальних засобів та при лікуванні наркозалежності. У пульмонології стимуляцію $K_{\text{АТФ}}$ -каналів можна застосовувати для зняття бронхоспазмів при астмі та хронічному обструктивному бронхіті. Їх позитивний ефект полягає не лише в зменшенні гіперактивності м'язової стінки бронхів, а також у зниженні збудливості нейронів та зменшенні утворення слизу секреторними клітинами у відповідь на алергени та інші подразники [15]. В урології фармакологічна активація цих каналів може бути застосована при гіперактивності сечовидільної системи [16] та еректильній дисфункції нейрогенної та судинної етіології [17], для нефропротекції [18].

У дерматології синтетичні активатори вищезазначених каналів завдяки їх властивості посилювати кровопостачання волосяних фолікул застосовують для відновлення нормального росту волосся [19]. Проте особливу роль $K_{\text{АТФ}}$ -канали мають у серцево-судинній системі, адже реалізують взаємозв'язок енергоресурсу серця (вмістом АТФ), його електричної та скоротливої функцій та регулюють судинний тонус.

Кардіопротекторні ефекти активації

$K_{\text{АТФ}}$ -каналів

Зниження вмісту АТФ є характерним для таких загальнопатологічних станів, як ішемія і гіпоксія міокарда - найбільш поширених причин гострих порушень діяльності серця. Водночас $K_{\text{АТФ}}$ -канал, що миттєво реагує на зниження АТФ чи співвідношення вмісту АТФ/АДФ вважають одним із головних ендогенних механізмів захисту від ішемії [1, 2]. Зокрема, такі ключові природні механізми кардіопротекції, як ішемічне прекондиціонування (ІПК) та посткондиціонування опосередковуються активністю цих каналів [20-22]. Помірне їх відкривання попереджує

та скасовує вже існуючі аритмії різної етіології, а саме атріальні та шлуночкові зміни ритму ішемічної та реперфузійної природи [23-25], індуковані порушеннями процесів реполяризації, депполяризації та автоматії аритмії [23, 26, 27], синдромом з вродженою чи набутою пролонгацією QT-періоду [28, 29], синдромом Бругада [23]. Незначна стимуляція $K_{\text{АТФ}}$ -каналів знімає фібриляції, тахікардію та катехоламініндуковані аритмії шлуночків [23, 29, 30]. При метаболічних порушеннях міокарда вона стабілізує мембранний потенціал спокою, пригнічує патологічну міжклітинну сигналізацію і ектопічну пейсмейкерну активність [26].

Фармакологічні активатори $K_{\text{АТФ}}$ -каналів зменшують зону інфаркту міокарда, попереджують ішемічну хворобу та серцеву недостатність, ремодилування та гіпертрофію шлуночків серця [31-35]. Завдяки пригніченню метаболізму, їх активація може значно покращувати збереження донорського серця за глобальної ішемії при трансплантації [36, 37]. Значний кардіопротекторний ефект спостерігається при коронарних синдромах, церебральних вазоспазмах, легеневої та артеріальній гіпертензії, патології периферичних судин [25, 38-41]. Така потужна протекторна дія активаторів $K_{\text{АТФ}}$ -каналів є наслідком не тільки коронаролітичного ефекту, але і зниження пост- і переднавантаження на серце внаслідок дії на резистивні і венозні судини [42].

Важливість $K_{\text{АТФ}}$ -каналів як захисного механізму при патологічних змінах в енергетичному забезпеченні міокарда підкреслює їх щільність на плазматичній мембрані кардіоміоцита. Якщо щільність $K_{\text{АТФ}}$ -каналів на плазматичній мембрані гладеньком'язових клітин (ГМК) сечовода і сечового міхура становить близько 160 і 425 каналів відповідно або 1 канал на 39 $\mu\text{м}^2$ клітини сечовода [43, 44], то на плазматичній мембрані ГМК артерій їх розташовано близько 300-700 (десь 0,1-1 канал на 10 $\mu\text{м}^2$ артерії) [45, 46] і близько 330 на ГМК легеневої та 350-700

на коронарних артеріях [45, 47-50]. На міоцитах комірної вени - 200-600 каналів [51, 52]. Водночас на плазматичній мембрані кардіоміоцитів розташовано на порядок більше цих каналів – близько 3000 на кардіоміоцит або 1-10 каналів на 10 мкм² поверхні кардіоміоцита [53, 54]. Така значна щільність K_{ATФ}-каналів у кардіоміоцитах порівняно з іншими клітинами свідчить про їх важливість для міокарда.

У кардіопротекції виділяють K_{ATФ}-канали сарколемальних (сарко-K_{ATФ}) і мітохондріальних (міто-K_{ATФ}) мембран. Ступінь антиішемічного захисту міокарда залежить від типу активованих каналів: плазматичної і мітохондріальної мембран кардіоміоцитів, ГМК та ендотеліальних судинних клітин. Слід зауважити, що індуковані активацією сарко-K_{ATФ} і міто-K_{ATФ}-каналів механізми протекції примножуються, а через низку внутрішньоклітинних месенджерів, зокрема, протеїнкінази та активні форми кисню (АФК), можуть взаємодіяти [55, 56].

K_{ATФ}-канали: тригери, медіатори чи ефектори захисного феномену прекодиціювання?

K_{ATФ}-канали довго вважалися кінцевими ефекторами таких ендогенних протекторних механізмів, як ішемічне пре- та посткодиціювання [20-22], та індукованого стимуляцією аденозинового А1- і опіоїдного δ1-рецепторів, АФК, монофосфорилліпідом А, монооксидами азоту та вуглецю [55, 57-60].

За сучасними уявленнями K_{ATФ}-канали можуть бути не лише кінцевими ефекторами в процесах прекодиціювання, а також проміжною ланкою (медіатором) і навіть тригером кардіопротекції [60]. Включення цих каналів у пізню фазу прекодиціювання може відбуватися через деякі протеїнкінази, оксид азоту, АФК та інші системи [20, 61, 62]. Зокрема, за фармакологічного відкриття вищезазначених каналів активується група ізоформ протеїнкінази С, що регулює синтез білків, необхідних для реалізації пізньої фази ішемічного прекодиціювання

[61]. Індуктором цього захисту можуть бути р38МАРК та ERK_{1/2}-кіназа [62, 63], активація яких посилюють АФК [61]. Водночас відкриття міто-K_{ATФ}-каналів дещо підвищує генерацію цих форм кисню [64]. Отже, ще однією сигнальною ланкою між K_{ATФ}-каналами і затриманим ІПК можуть бути АФК. Стимульовані відкриттям згаданих каналів генерація оксиду азоту, який відіграє важливу роль у затриманому прекодиціюванні [65, 66], та підвищення вмісту антиоксидантів [59] свідчить не лише про ефекторну, але і тригерну та медіаторну роль цих каналів у розвитку другої фази ІПК.

Кардіопротекторний ефект ішемічного посткодиціювання також залежить від активації міто-K_{ATФ}-каналів [67-69] та реалізується через протеїнкінази, оксид азоту [70], білок CGX-1051 [71] та глюкагонподібний пептид GLP [68]. До протеїнкіназ, що беруть участь в ішемічному посткодиціюванні відносять ERK_{1/2} (стимуляція якої призводить до зменшення міжклітинного транспорту через конексини 43), протеїнкінази С і В (PKB/Akt) і глікогенсинтази-кінази (GSK3β) [31, 67-69].

Кардіопротекторні ефекти активації сарко-K_{ATФ}-каналів

Суть антиішемічного захисту активації K_{ATФ}-каналів плазматичної мембрани полягає в тому, що звичайно закриті при нормальному внутрішньоклітинному вмісті АТФ, при його зниженні (гіпоксія, ішемія міокарда) вони відкриваються [54]. Це змінює потенціал мембрани в бік гіперполяризації, зменшує тривалість потенціалу дії кардіоміоцитів, під час якого Ca²⁺ надходить в клітину, зокрема через Ca²⁺-канали L-типу та, відповідно, знижує внутрішньоклітинну концентрацію кальцію (рис. 1), який є одним із головних вторинних посередників численних метаболічних реакцій і активатором багатьох ферментів [72, 73]. Це, по-перше, повинно гальмувати метаболічні процеси в клітині і зменшувати її потреби в кисні та призводити до економії енергетичних матеріалів

(див. рис. 1, зліва), що дуже важливо у разі дефіциту кровопостачання серця. По-друге, гальмування входу кальцію в клітину повинно зменшувати активність ферментів (див. рис. 1), зокрема, з одного боку, може попереджати деградацію фосфоліпідів мембран фосфоліпазами (мембраностабілізуюча дія) [66, 74], з іншого - зменшувати утворення патогенних в умовах ішемії міокарда ейкозаноїдів, зокрема - лейкотрієнів (див. рис. 1, справа) [66, 74, 75]. По-третє, активація сарко- K_{ATP} -каналів міоцитів та ендотеліоцитів коронарних судин розширює їх (див. рис. 1), що збільшує приток крові, кисню та

енергоресурсів до міокарда та попереджує реперфузійні вазоконстрикції в ішемізованому міокарді [76-79]. Тобто зумовлює краще кровопостачання міокарда. По-четверте, активація цих каналів попереджує перенавантаження кардіоміоцитів іонами кальцію і, відповідно, запобігає контрактурам міофібрил (див. рис. 1), які приводять до некротичних пошкоджень міокарда [72, 80]. Протекторним також можна вважати помірне зниження артеріального тиску, що послаблює навантаження на уражене ішемізоване серце (див. рис. 1), попередження реперфузійного підвищення загального периферичного

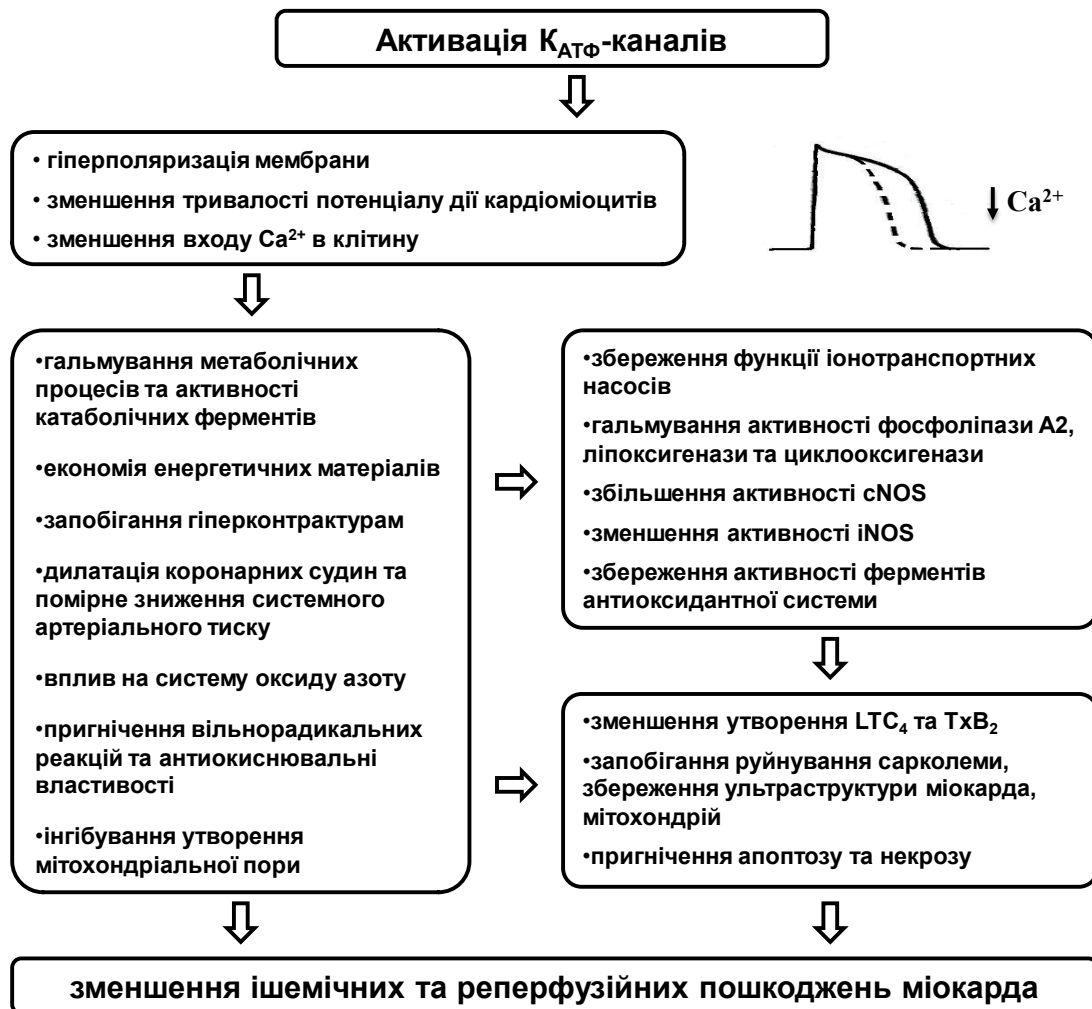


Рис. 1 Основні кардіопротекторні механізми активації K_{ATP} -каналів за ішемії-реперфузії міокарда; sNOS та iNOS - конституційна і індукційна NO-синтази відповідно; LTC_4 та TxB_2 - лейкотрієн C_4 і тромбоксан B_2 відповідно

опору, та відносно збереження показників скоротливості міокарда в період реперфузії [76, 77, 81].

Кардіопротекторні ефекти активації міто- K_{ATP} -каналів

Один із важливих механізмів антиішемічного захисту міокарда при активації міто- K_{ATP} -каналів полягає в зменшенні входу в мітохондрію кальцію та попередження її перенавантаження цим іоном (рис. 2) [61, 82-84]. Саме відкриття цих каналів супроводжується входом калію в матрикс, деполяризацією внутрішньої мітохондріальної мембрани (зменшення її потенціалу) [83] та інгібуванням потенціалзалежного кальцієвого уніпортера. Це попереджує надмірне накопичення кальцію в мітохондрії [85], по-

силує її резистентність до цього іона [83, 86] та сприяє збереженню функції мітохондрій за ішемії-реперфузії серця.

Надмірне збільшення в матриксі мітохондрії Ca^{2+} та вільних радикалів при ішемії та, особливо, під час реперфузії ішемізованого міокарда призводить до підвищення проникності їх мембран і утворення мітохондріальної транспортної пори високої провідності. Збільшення цієї проникності, по-перше, спричинює порушення окисного фосфорилування та зменшення синтезу АТФ, по-друге - вихід з мітохондрій проапоптотичних сполук (зокрема, цитохрому *c*), які через каскад каспаз запускають апоптоз [87]. Стимуляція міто- K_{ATP} -каналів пригнічує утворення АФК [88] (див. рис. 2, центр), запобігає відкриттю мітохондріальної пори

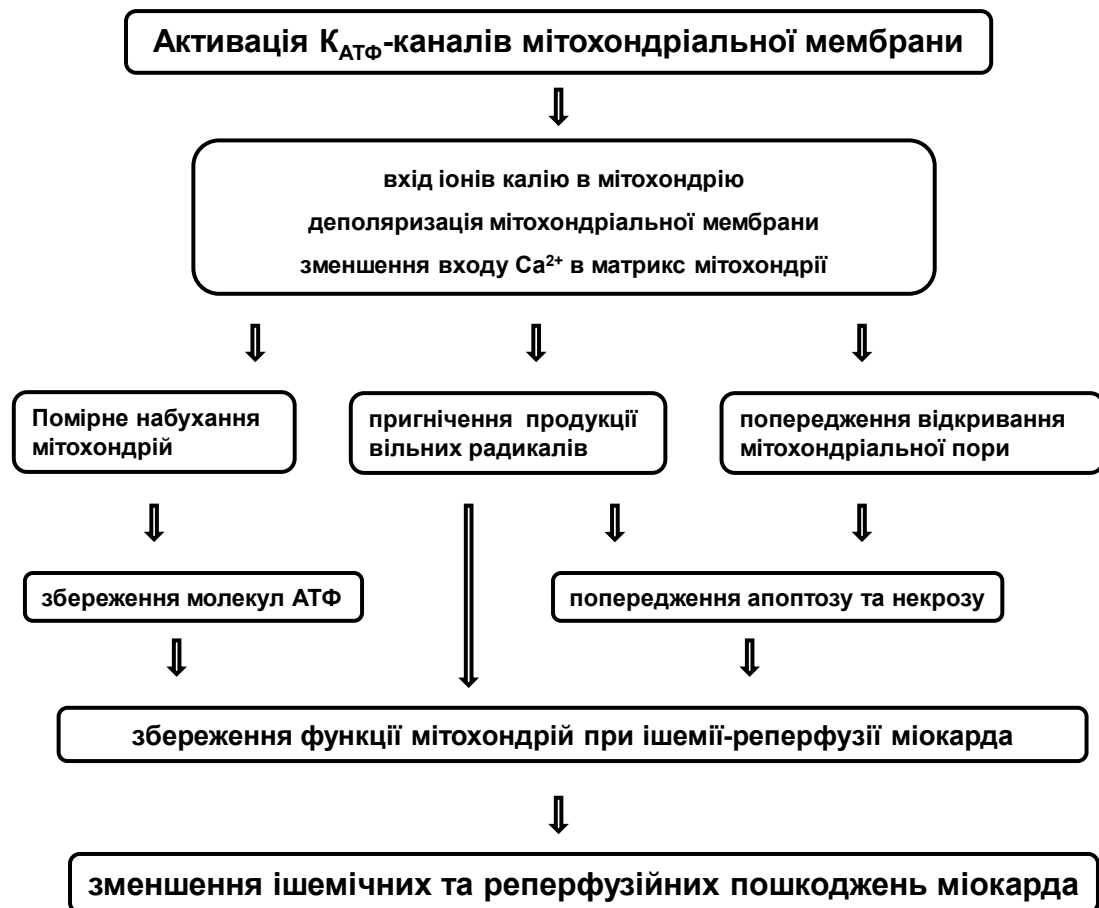


Рис. 2 Можливі кардіопротекторні механізми при активації K_{ATP} -каналів внутрішньої мітохондріальної мембрани

[86, 87], апоптозу і некрозу [4, 61, 89] (див. рис. 2, справа).

Активация вищезгаданих каналів спричиняє помірне набухання мітохондрій, що попереджує розпад АТФ [82, 90] (див. рис. 2, зліва), стимулює дихання і зниження потенціалу на НАД-залежних субстратах [82, 91, 92]. Вхід у мітохондрію іонів калію при відкриванні цих каналів супроводжується входом неорганічного фосфату і води (що призводить до помірного осмотичного набухання матриксу мітохондрій), змінами процесів дихання та фосфорилування, алкалізацією мітохондрій [88, 93]. Причиною алкалозу матриксу є збереження загальної електронейтральності транспорту іонів - вхід K^+ компенсується виходом H^+ , концентрація яких у матриксі мітохондрій зменшується, а рН збільшується. Проте частково цей процес компенсується активацію K^+/H^+ -обмінника [93]. Кардіопротекторна роль помірного набухання (див. рис. 2, зліва) ймовірно зумовлена збереженням за ішемії контактних сайтів між зовнішньою та внутрішньою мембранами в оптимальній орієнтації для входу АДФ у матрикс мітохондрії та збереженням взаємодії транспортних систем [90]. Транспорт нуклеотидів у матрикс мітохондрії через потенціалзалежний аніонний канал зовнішньої мембрани, міжмембранний простір (Mi-CK) та розташовані на внутрішній мембрані АДФ/АТФ-транслокази. Водночас змінюється енергетичне перенесення фосфату та пригнічується використання АТФ [94] (див. рис. 2, зліва).

Вплив активації K_{ATP} -каналів на вміст АТФ при ішемії-реперфузії

Одним із потужних захисних антиішемічних кардіопротекторних механізмів відкривання K_{ATP} -каналів є пригнічення витрат АТФ та його накопичення в кардіоміоцитах [4, 95] (див. рис. 1, зліва), що супроводжується збереженням роботи іонних насосів та репаративних процесів при ішемії-реперфузії [96] (див. рис. 1, справа). Проте якщо ме-

ханізми, що зменшують споживання високоенергетичних фосфатів за відкривання сарко- K_{ATP} -каналів, не викликають сумнівів, то питання про процеси, що підтримують високий вміст АТФ при ішемії за активації міто- K_{ATP} -каналів є досить дискусійними. Відомо, що стимуляція цих каналів мітохондріальної мембрани пригнічує гідроліз АТФ та підвищує його вміст при ішемії [61] (див. рис. 2, зліва). Ішемічне та фармакологічне (за допомогою пінацидилу та діазоксиду) прекодиціонування збільшувало вміст АТФ та креатинфосфату [95, 97]. Подібне підвищення було отримане при дії флокаліну в експериментах з гострим порушенням мозкового кровообігу [11]. У разі реперфузії в одних дослідженнях синтез АТФ не змінювався [94], в інших ІПК забезпечувало швидкий ресинтез АТФ та креатинфосфату [96]. Отже, ймовірно, що адаптація мітохондрій до гіпоксичних умов при активації K_{ATP} -каналів робить ці органели стійкішими і більш резистентними до ішемії, що дає їм змогу швидко відновлювати вміст високоенергетичних фосфатів у клітині під час реперфузії [96, 98]. Виділені з прекодиціонованого міокарда мітохондрії, на відміну від органел з інтактного серця, є більш толерантними до патогенної дії високих доз кальцію [86, 96, 98]. Потужне навантаження мітохондрій цим іоном за ішемії-реперфузії є одним із ключових механізмів пошкодження кардіоміоцитів [83], тому поява резистентності мітохондрій до кальцієвого навантаження за активації K_{ATP} -каналів може відігравати важливу роль в механізмах адаптації міокарда до ішемії [86, 96]. Водночас при умовах, що є близькими до фізіологічних, фармакологічна стимуляція цих каналів діазоксидом і флокаліном посилювала мітохондріальне дихання та зменшувала спряження окисного фосфорилування, тобто синтез АТФ [91, 92, 99]. В інших експериментах діазоксид практично не змінював ні вміст креатинфосфату, ні АТФ [100]. Разом з цим активатор K_{ATP} -каналів пінацидил за різних

умов експерименту або підвищував вміст АТФ, або не впливав на концентрацію цих макроергів [100, 101]. Стимуляція вищезгаданих каналів бімакалімом зменшувала, а хронічна гіпоксія посилювала синтез АТФ у мітохондріях серця кроликів [99]. Ймовірно, що в разі зменшення синтезу АТФ, відкриття міто- $K_{\text{АТФ}}$ -каналів може стимулювати транспорт електронів у дихальному ланцюзі і збільшувати окиснення жирних кислот [83].

Позитивним при активації $K_{\text{АТФ}}$ -каналів за ішемії-реперфузії вірогідно є пригнічення активності ферменту ксантиноксидази, про що може свідчити зменшення вмісту сечової кислоти і неорганічного фосфату [66, 74, 78]. Це попереджує повний розпад АТФ і ГТФ, при якому відбувається деградація пуринових основ (гіпоксантину і ксантину) і втрачається можливість ресинтезу цих молекул.

Таким чином, досі залишається до кінця не вивченою роль змін у синтезі АТФ за кардіопротекторної дії ішемічного та фармакологічного прекодиціювання. Проте беззаперечно, що активація $K_{\text{АТФ}}$ -каналів підвищує стійкість мітохондрій до ішемії, забезпечує збереження їх функцій, зменшує витрати АТФ та швидко відновлює його вміст під час реперфузії [99].

Потужний вплив активації $K_{\text{АТФ}}$ -каналів на систему оксиду азоту

Кардіопротекторні механізми стимуляції $K_{\text{АТФ}}$ -каналів можуть полягати в збереженні на високому рівні протекторного конститутивного синтезу оксиду азоту та, навпаки, пригніченні надлишкового індукційного та реутилізаційного синтезу NO і гальмування деградації L-аргініну аргіназою [66, 74] (див. рис. 1, справа). Першому може сприяти індуковане відкриттям цих каналів підвищення вмісту сфінгозину [102], однією з функцій якого є Ca^{2+} -незалежна активація конститутивної NO-синтази через збільшення активності протеїнкінази РКВ/Акт [103].

Слід зауважити, що зменшення активності нітратредуктази, як і збільшення вмісту нітрит-

аніона може свідчити про збільшення оксигенації та потужну антиішемічну дію активації цих каналів. Адже реутилізаційний синтез NO відбувається винятково в умовах ішемії, а нітрит-аніон утворюється при окисненні оксиду азоту лише в оксигенованих розчинах [66, 74].

Вплив активації $K_{\text{АТФ}}$ -каналів на вільнорадикальні процеси та антиоксидантну систему

Потужним механізмом кардіопротекторної дії активації $K_{\text{АТФ}}$ -каналів при ішемії-реперфузії є пригнічення окисного метаболізму за рахунок гальмування генерації активних форм кисню і азоту, та попередження зниження активності ключових ферментів антиоксидантної системи - каталази та супероксиддисмутази [78, 102] (див. рис. 1, справа). Зменшення стрімкої генерації вільних радикалів при ішемії-реперфузії міокарда при відкритті міто- $K_{\text{АТФ}}$ -каналів, можливо, є наслідком зниження вмісту Ca^{2+} в матриці мітохондрій та пригнічення активності ферментів циклу трикарбонових кислот [104].

Про обмеження оксидативного стресу при активації $K_{\text{АТФ}}$ -каналів при ішемії-реперфузії свідчать зменшення вмісту пероксиду водню і продуктів перекисного окиснення (ПОЛ) – дієнових кон'югатів і малонового діальдегіду [66, 74, 78]. Пригнічення утворення малонового діальдегіду (кінцевий продукт ПОЛ) свідчить, що стимуляція цих каналів може чинити не лише антиоксидантну, але і антирадикальну дію, укорочуючи (обриваючи) ланцюги реакції ПОЛ.

Про обмеження нітрозативного стресу та пригнічення генерації пероксинітриду у разі активації цих каналів при ішемії-реперфузії міокарда може вказувати практично незмінний вміст нітрат-аніона (утворюється при розпаді пероксинітриду нерадикальним шляхом) [66, 78]. При активації $K_{\text{АТФ}}$ -каналів за ішемії-реперфузії разом із попередженням надмірної генерації індукційного та реутилізаційного синтезу оксиду азоту пригнічується також утворення супероксид-аніона,

який при взаємодії з оксидом азоту якраз формує пероксинітрит. Про зниження генерації супероксид-аніона за активації цих каналів може свідчити попередження стрімкого зростання при ішемії-реперфузії вмісту ейкозаноїдів (див. рис. 1, справа), що утворюються паралельно із супероксидним радикалом його ліпідними генераторами – ліпоксигеназою і циклооксигеназою, та практично незмінний вміст сечової кислоти і неорганічного фосфату, що вказує на зменшення генерації супероксид-аніона ксантиноксидазою [66, 74, 78, 102].

Позитивним при активації $K_{\text{АТФ}}$ -каналів також можна вважати попередження значного утворення вже вищезгаданої сечової кислоти та сечовини, які у високих концентраціях є токсичними, а у низьких – антиоксидантами [66, 74].

Мембранопротекція та активність катаболічних ферментів

Важливим показником антиішемічного захисту активації $K_{\text{АТФ}}$ -каналів при ішемії-реперфузії міокарда є попередження стрімкого наростання вмісту вільної арахідонової кислоти та її похідних – лейкотрієнів і тромбоксанів [66, 74, 102] (див. рис. 1, справа). Зниження вмісту арахідонової кислоти при активації цих каналів може свідчити про пригнічення активності фосфоліпази A_2 та зменшення деградації мембранних фосфоліпідів при ішемії-реперфузії, і таким чином, мембранопротекцію (див. рис. 1, справа). Ці мембраностабілізуючі ефекти активації $K_{\text{АТФ}}$ -каналів були підтверджені за допомогою електронно-мікроскопічних досліджень [80]. Стимуляція згаданих каналів при ішемії-реперфузії міокарда сприяла збереженню цілісності сарколеми, структури внутрішньоклітинних органел, зменшувала контрактири міофіламентів (див. рис. 1, зліва), значною мірою попереджувала деструкцію мітохондрій (див. рис. 1, справа) [80].

Попередження значного утворення патогенних при ішемії лейкотрієнів і тромбоксанів (зокрема, LTC_4 та TxB_2), які можуть

мати коронароконстрикторну, проаритмічну та прооксидантну дію, є ще одним потужним кардіопротекторним механізмом активації $K_{\text{АТФ}}$ -каналів [66, 74]. Це також може свідчити про зменшення активності ліпоксигенази та циклооксигенази (див. рис. 1, справа). До позитивної дії вищезазначених каналів при ішемії-реперфузії міокарда слід віднести також посилення гемоксигеназної реакції [66, 74], оскільки відомо про нейро- і кардіопротекторні ефекти її кінцевого продукту – монооксиду вуглецю [105].

ЗАКЛЮЧЕННЯ

Таким чином, зниження внутрішньоклітинного вмісту АТФ (зокрема при гіпоксії чи ішемії) призводить до швидкого відкриття $K_{\text{АТФ}}$ -каналів та розвитку протекторних і компенсаторних реакцій, що реалізуються за рахунок комплексних механізмів, в основі яких лежать гальмівні процеси. Зменшення цитоплазматичного кальцію при активації вищезгаданих каналів гальмує метаболічні процеси та дещо знижує активність міокарда, який переходить в економний режим роботи з меншими витратами АТФ. Це, відповідно, заощаджує клітинні енергоресурси, зменшує пошкодження міокарда та зберігає функцію серця при ішемії-реперфузії. До позитивних змін кардіогемодинаміки при активації $K_{\text{АТФ}}$ -каналів слід віднести помірне зниження артеріального тиску (що послаблює навантаження на уражене ішемізоване серце і сприяє збереженню серцевого викиду в перші години ішемії), попередження реперфузійного підвищення опору коронарних судин та загального периферичного опору та відносно збереження показників скоротливості міокарда в період реперфузії. Кардіопротекторні ефекти активації $K_{\text{АТФ}}$ -каналів при ішемії-реперфузії також полягають в пригніченні надлишкового індуцибельного та реутилізаційного та, навпаки, підвищенні протективного конститутивного синтезу оксиду азоту, генерації сфінгозину і монооксиду вуглецю, пригніченні деградації

L-аргініну аргіназою. Важливим захисним механізмом відкриття цих каналів при ішемії є мембранопротекція, збереження цілісності сарколеми та структури клітинних органел (в т.ч. мітохондрій), зменшення контрактури міофіламентів, попередження утворення мітохондріальної пори, пригнічення апоптозу та некрозу кардіоміоцитів. Позитивним також є зменшення розпаду АТФ та попередження утворення патогенних за ішемії лейкотрієнів і тромбоксанів. Важливим антиішемічним механізмом активації K_{ATP} -каналів є гальмування утворення вільних радикалів та збереження на високому рівні активності ферментів антиоксидантної системи – каталази і супероксиддисмутази.

The author of this study confirm that the research and publication of the results was not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Р.Б. Струтинский

ПРОТЕКТОРНЫЕ СВОЙСТВА АКТИВАЦИИ АТФ-ЧУВСТВИТЕЛЬНЫХ КАЛИЕВЫХ КАНАЛОВ

Одним из главных эндогенных механизмов защиты при снижении энергоресурсов клетки является система АТФ-чувствительных калиевых (K_{ATP}) каналов, которую считают центральным метаболическим сенсором по ее энергообеспечению. Эти каналы имеют нейро-, церебро-, кардио-, нефропротекторный и другие защитные эффекты, в основе которых лежит торможение возбудимости и метаболизма, и нормализация биоэнергетических процессов с сохранением высокого содержания АТФ. В данной статье рассматриваются основные механизмы кардиопротекторного действия активации K_{ATP} -каналов и возможное применение их активаторов для коррекции патологических состояний.

Ключевые слова: АТФ-чувствительные калиевые каналы, кардиопротекция.

R.B. Strutynskyi

PROTECTIVE PROPERTIES OF OPENING ATP-SENSITIVE POTASSIUM CHANNELS

One of the main endogenous mechanisms of protection in reducing cellular energy resources is the system of ATP-

sensitive potassium (K_{ATP}) channels, which is considered a central metabolic cell sensor for its energy supply. These channels have neuro-, cerebro-, cardio-, nephroprotective effects, which are based on inhibition of excitability and metabolism, reduction of β -amyloid toxicity and normalization of bioenergetic processes with the preservation of high content of ATP. Their opening may have an analgesic effect, which is mediated by the release of endorphins, enkephalins and activation of opioid receptors, and may prevent morphine withdrawal syndrome. Also, the opening of these channels can be used to prevent hormonal disorders, elimination of bronchospasms and hyperactivity of the urinary system, and erectile dysfunction of neurogenic and vascular etiology, to improve hair growth and to normalize the work of skeletal muscles at hypokalemic paralysis. However, they have a special role in the cardiovascular system, because they implement the relationship between the energy resource of the heart, its electrical and contractile functions. At the base of their cardioprotective action are the inhibitory processes that occur due to changes in *cardiohemodynamic* and metabolism. In particular, moderate lowering of blood pressure, prevention of reperfusion increase of general-peripheral resistance and resistance of coronary vessels, and relative preservation of indicators of myocardial contractility during reperfusion. Also, the preventing a significant increase of excess NO by inducible (by iNOS) and by salvage (by NADH-dependent nitrate reductase) NO synthesis and, conversely, increasing the protective constitutive NO synthesis and the sphingosine content. Important for cardioprotection is significant inhibition of the formation of active forms of oxygen and nitrogen, and the preservation of a high activity of antioxidant enzymes, reduction of the formation of pathogenic in the conditions of myocardial ischemia LTC₄ and TxB₂, inhibition of ATP degradation, stimulating of the heme oxygenase reaction, membrane protection and preventing opening of the mitochondrial permeability transition pore, and inhibition of apoptosis and necrosis of cardiomyocytes.

Key words: ATP-sensitive potassium channels, cardioprotection

O.O. Bogomoletz Institute of Physiology of National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv

REFERENCES

1. Ngo AT, Riemann M, Holstein-Rathlou NH, Torp-Pedersen C, Jensen LJ. Significance of K(ATP) channels, L-type Ca²⁺ channels and CYP450-4A enzymes in oxygen sensing in mouse cremaster muscle arterioles in vivo. *BMC Physiol.* 2013 May 12;13-8.
2. Nichols CG. KATP channels as molecular sensors of cellular metabolism. *Nature.* 2006; 440(7083): 470-6.
3. Olson TM, Terzic A. Human KATP channelopathies: diseases of metabolic homeostasis. *Pflugers Arch.* 2010 Jul;460(2):295-306.
4. Teshima Y, Akao M, Li RA, Chong TH, Baumgartner WA, Johnston MV, Marbán E. Mitochondrial ATP-sensitive potassium channel activation protects cerebellar granule

- neurons from apoptosis induced by oxidative stress. *Stroke*. 2003 Jul;34(7):1796-802.
5. Wickenden AD. Potassium channels as anti-epileptic drug targets. *Neuropharmacology*. 2002 Dec;43(7):1055-60.
 6. Harel S, Cohen AS, Hussain K, Flanagan SE, Schlade-Bartusiak K, Patel M, et al. Alternating hypoglycemia and hyperglycemia in a toddler with a homozygous p.R1419H ABCC8 mutation: an unusual clinical picture. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2015 Mar;28(3-4):345-51.
 7. Biervert C, Schroeder BC, Kubisch C, Berkovic SF, Propping P, Jentsch TJ, Steinlein OK. A potassium channel mutation in neonatal human epilepsy. *Science*. 1998 Jan 16;279(5349):403-6.
 8. Alzheimer C, Ten Bruggencate G. Actions of BRL 34915 (Cromakalim) upon convulsive discharges in guinea pig hippocampal slices. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 1988 Apr;337(4):429-34.
 9. Chi X, Sutton ET, Hellebrand G, Price JM. Potassium channel openers prevent beta-amyloid toxicity in bovine vascular endothelial cells. *Neurosci Lett*. 2000 Aug 18;290(1):9-12.
 10. Denysiuk O.M. A comparative influence of flokalin and mexidol on the course of bioenergetic processes in acute experimental cerebral ischemia. *Buk Med Herald*. 2011;15(1(57)):131-134. [Ukrainian].
 11. Tricarico D, Servidei S, Tonali P, Jurkat-Rott K, Camerino DC. Impairment of skeletal muscle ATP-sensitive K⁺ channels in patients with hypokalemic periodic paralysis. *J Clin Invest*. 1999 Mar;103(5):675-82.
 12. Campbell VC, Welch SP. The role of minoxidil on endogenous opioid peptides in the spinal cord: a putative co-agonist relationship between K-ATP openers and opioids. *Eur J Pharmacol*. 2001 Apr 6;417(1-2):91-8.
 13. Kang YM, Zhang ZH, Yang SW, Qiao JT, Dafny N. ATP-sensitive K⁺ channels are involved in the mediation of intrathecal norepinephrine- or morphine-induced antinociception at the spinal level: a study using EMG planimetry of flexor reflex in rats. *Brain Res Bull*. 1998;45(3):269-73.
 14. Robles LI, Barrios M, Baeyens JM. ATP-sensitive K⁺ channel openers inhibit morphine withdrawal. *Eur J Pharmacol*. 1994 Jan 4;251(1):113-5.
 15. Fozard JR, Manley PW. Potassium channel openers: agents for the treatment of airways hyperreactivity. In: Hansel TT, Barnes PJ, editors. *New drugs for asthma, allergy and COPD*. *Prog. Respir. Res*. 2001: 77-80.
 16. Fey TA, Gopalakrishnan M, Strake JG, et al. Effects of ATP-sensitive K⁺ channel openers and tolterodine on involuntary bladder contractions in a pig model of partial bladder outlet obstruction. *NeuroUrol Urodyn*. 2003;22:147-55.
 17. Bella AJ, Brock GB. Intracavernous pharmacotherapy for erectile dysfunction. *Endocrine*. 2004; 23:149-55.
 18. Filipets ND, Filipets OO. The state of homeostatic function of the kidneys after repeated activation of potassium channels with flokalin at salt load. *Med Ukraine*. 2012;1-2:66-9. [Ukrainian].
 19. Messenger AG, Rundegren J. Minoxidil: mechanisms of action on hair growth. *Br J Dermatol*. 2004;150:186-94.
 20. Hanley PJ, Daut J. K(ATP) channels and preconditioning: a re-examination of the role of mitochondrial K(ATP) channels and an overview of alternative mechanisms. *J Mol Cell Cardiol*. 2005 Jul;39(1):17-50.
 21. Zhang L, Cao S, Deng S, Yao G, Yu T. Ischemic postconditioning and pinacidil suppress calcium overload in anoxia-reoxygenation cardiomyocytes via down-regulation of the calcium-sensing receptor. *Peer J*. 2016 Nov 1;4:e2612.
 22. Aggarwal S, Randhawa PK, Singh N, Jaggi AS. Role of ATP-Sensitive Potassium Channels in Remote Ischemic Preconditioning Induced Tissue Protection. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2017 Sep;22(5):467-75.
 23. Nakaya H. Role of ATP-sensitive K⁺ channels in cardiac arrhythmias. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2014;19(3):237-243.
 24. Strutyns'kyi RB. Cardioprotective effects of fluorine-containing activator of adenosine triphosphate-dependent potassium channels flokalin. *Fiziol Zh*. 2009;55(4):83-90. [Ukrainian].
 25. Das B, Sarkar C. Mitochondrial KATP channel activation is important in the antiarrhythmic and cardioprotective effects of non-hypotensive doses of nicorandil and cromakalim during ischemia/reperfusion: a study in an intact anesthetized rabbit model. *Pharmacol Res*. 2003;47:447-61.
 26. Flagg TP, Nichols CG. Sarcolemmal K_{ATP} channels: what do we really know? *J Mol Cell Cardiol*. 2005;39:61-70.
 27. Jahandir A, Terzic A. K_{ATP} channel therapeutics at the bedside. *J Mol Cell Cardiol*. 2005 Jul;39(1):99-112.
 28. Jang Z, Shi G, Wang H, Liu K, Liu Y. Electrophysiologic effects of nicorandil on the guinea pig long QT1 syndrome model. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2004 Jul;15(7):815-20.
 29. Ueda H, Nakayama Y, Tsumura K, Yoshimaru K, Hayashi T, Yoshikawa J. Intravenous nicorandil can reduce the occurrence of ventricular fibrillation and QT dispersion in patients with successful coronary angioplasty in acute myocardial infarction. *Can J Cardiol*. 2004;20:625-9.
 30. Liu XK, Yamada S, Kane GC, Alekseev AV, Hodgson DM, O'Coilain F, Jahangir A, Miki T, Seino S, Terzic A. Genetic disruption of Kir.6.2, the pore-forming subunit of ATP-sensitive K⁺ channels, predisposes to catecholamine-induced ventricular dysrhythmia. *Diabetes*. 2004 Dec;53 Suppl 3:S165-8.
 31. Sun JM, Wang CM, Guo Z, Hao YY, Xie YJ, Gu J, Wang AL. Reduction of isoproterenol-induced cardiac hypertrophy and modulation of myocardial connexin43 by a KATP channel agonist. *Mol Med Rep*. 2015 Mar;11(3):1845-50.
 32. Strutyns'kyi RB, Rovenets' RA, Neshcheret OP, Tumanovs'ka LV, Boichuk TM, Dzhuran BV, Moibenko OO. Effect of medical form of flokalin on the course of myocardial reperfusion injury. *Fiziol Zh*. 2011;57(1):55-65. [Ukrainian].
 33. Mazur I, Voronkov L, Dosenko V, Strutynskyi R,

- Gorovenko N. Impact of KCNJ11 gene polymorphisms of ATP-sensitive potassium channel on left ventricular end-diastolic volume and mass in chronic systolic heart failure. *Europ J Heart Failure*. 2016;18(1):284.
34. Strutyński RB, Neshcheret AP, Tumanovska LV, Rovenets RA, Moibenko AA Cardioprotective effects of flocalin in *in vivo* experiments: influence of the hemodynamic and on the damage of myocardium under ischemia-reperfusion. *Int J Physiol Pathophysiol*. 2010;1(3):211-8.
 35. Park WS Alteration of ATP-sensitive K⁺ channels in rabbit aortic smooth muscle during left ventricular hypertrophy. Park WS, Hong DH, Son YK, Kim MH, Jeong SH, Kim HK, Kim N, Han J. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2012 303(2):C170-178.
 36. Muntean DM, Kiss L, Jost N, Baczkó I. ATP-sensitive potassium channel modulators and cardiac arrhythmias: an update. *Curr Pharm Des*. 2015;21(8):1091-102.
 37. Konstantinov IE, Li J, Cheung MM, Shimizu M, Stokoe J, Kharbanda RK, Redington AN. Remote ischemic preconditioning of the recipient reduces myocardial ischemia-reperfusion injury of the denervated donor heart via a K_{ATP} channel-dependent mechanism. *Transplantation*. 2005 Jun 27;79(12):1691-5.
 38. Smith KJ, Chadburn AJ, Adomaviciene A, Minorette P, Vignali L, Emanuele E, Tammaro P. Coronary spasm and acute myocardial infarction due to a mutation (V734I) in the nucleotide binding domain 1 of ABCC9 *Int J Cardiol*. 2013 Oct 9;168(4):3506-13.
 39. Rosenblum WI. ATP-sensitive potassium channels in the cerebral circulation. *Stroke*. 2003 Jun;34(6):1547-52.
 40. Strutyńsk'kyi R B, Moibenko OO. Modeling of K⁺ATP channel activity in normotensive and hypertensive animals. *Fiziol. Zh.* 2000; 46(6):54-60. [Ukrainian].
 41. Sica DA. Minoxidil: an underused vasodilator for resistant or severe hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2004 May;6(5):283-7.
 42. Saito S, Mizumura T, Takayama T, Honye J, Fukui T, Kamata T, Moriuchi M, Hibiya K, Tamura Y, Ozawa Y, et al. Antiischemic effects of nicorandil during coronary angioplasty in humans. *Cardiovasc Drugs Ther*. 1995 Mar;9 Suppl 2:257-63.
 43. Bonev AD, Nelson MT. ATP-sensitive potassium channels in smooth muscle cells from guinea-pig urinary bladder. *Am J Physiol*. 1993 May;264(5 Pt 1):C1190-200.
 44. Teramoto N, McMurray G, Brading AF. Effects of levromacalim and nucleotide diphosphates on glibenclamide-sensitive K⁺ channels in pig ureteral myocytes. *Br J Pharmacol*. 1997 Apr;120(7):1229-40.
 45. Nelson MT, Quayle JM. Physiological roles and properties of potassium channels in arterial muscle. *Am J Physiol*. 1995 Apr;268(4 Pt 1):C799-822.
 46. Quayle JM, Nelson MT, Standen NB. ATP-sensitive and inwardly rectifying potassium channels in smooth muscle. *Physiol Rev*. 1997 Oct;77(4):1165-232.
 47. Clapp LH, Gurney AM. ATP-sensitive K⁺ channels regulate resting potential of pulmonary arterial smooth muscle cells. *Am J Physiol*. 1992 Mar;262(3 Pt 2):H916-20.
 48. Clapp LH, Gurney AM, Standen NB, Langton PD. Properties of the ATP-sensitive K⁺ current activated by levromacalim in isolated pulmonary arterial myocytes. *J Membr Biol*. 1994 Jun;140(3):205-13.
 49. Xu X, Lee KS. Characterization of the ATP-inhibited K⁺ current in canine coronary smooth muscle cell. *Pflugers Arch*. 1994 May;427(1-2):110-20.
 50. Yokoshiki H, Sunagawa M, Seki T, Sperelakis N. ATP-sensitive K⁺ channels in pancreatic, cardiac, and vascular smooth muscle cells. *Am J Physiol*. 1998 Jan;274(1 Pt 1):C25-37.
 51. Beech DJ, Zhang H, Nakao K, Bolton TB. K channel activation by nucleotide diphosphates and its inhibition by glibenclamide in vascular smooth muscle cells / D.J. Beech, H. Zhang, K. Nakao, T.B. Bolton. *Br J Pharmacol*. 1993 Oct;110(2):573-82.
 52. Noack T, Deitmer P, Edwards G, Weston AH. Characterization of potassium currents modulated by BRL 38227 in rat portal vein. *Br J Pharmacol*. 1992 Jul;106(3):717-26.
 53. Hiraoka M, Furukawa T. Functional modulation of cardiac ATP-sensitive K⁺ channels. *News Physiol Sci*. 1998 Jun;13:131-7.
 54. Noma A. ATP-regulated K⁺ channels in cardiac muscle. *Nature*. 1983 Sep 8-14;305(5930):147-8.
 55. Sanada S, Kitakaze M, Asanuma H, Harada K, Ogita H, Node K, Takashima S, Sakata Y, Asakura M, Shinozaki Y, Mori H, Kuzuya T, Hori M. Role of mitochondrial and sarcolemmal K_{ATP} channels in ischemic preconditioning of the canine heart. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2001 Jan;280(1):H256-63.
 56. Pyvovar SM, Strutyńsk'kyi RB, Iagupol's'kyi LM, Moibenko OO. Study of the mechanism of action of novel fluoro-containing analogs of diazoxide on the vascular tonus. *Fiziol Zh.* 2004;50(2):27-33. [Ukrainian].
 57. Wang Y, Kudo M, Xu M, Ayub A, Ashraf M. Mitochondrial K(ATP) channel as an end effector of cardioprotection during late preconditioning: triggering role of nitric oxide. *J Mol Cell Cardiol*. 2001 Nov;33(11):2037-46.
 58. Donato M, Evelson P, Gelpi RJ. Protecting the heart from ischemia/reperfusion injury: an update on remote ischemic preconditioning and postconditioning. *Curr Opin Cardiol*. 2017 Nov;32(6):784-90.
 59. Zhou X, Zhai X, Ashraf M. Direct evidence that initial oxidative stress triggered by preconditioning contributes to a second window of protection by endogenous antioxidant enzymes in myocytes. *Circulation*. 1996 Mar 15;93(6):1177-84.
 60. Pain T, Yang XM, Critz SD, Yue Y, Nakano A, Liu GS, Heusch G, Cohen MV, Downey JM. Opening of mitochondrial K_{ATP} channel triggers the preconditioned state by generating free radicals *Circ Res*. 2000 Sep 15;87(6):460-6.
 61. Wang Y, Ashraf M. Role of protein kinase C in mitochondrial K_{ATP} channel-mediated protection against Ca²⁺ overload injury in rat myocardium *Circ Res*. 1999 May

- 28;84(10):1156-65.
62. Otani H. Reactive oxygen species as mediators of signal transduction in ischemic preconditioning. *Antioxid Redox Signal*. 2004; 6(2):449-69.
63. Lasley RD, Keith BJ, Kristo G, Yoshimura Y, Mentzer RM Jr. Delayed adenosine A1 receptor preconditioning in rat myocardium is MAPK dependent but iNOS independent. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2005 Aug;289(2):H785-91.
64. Andrukhiiv A, Costa AD, West IC, Garlid KD. Opening $\text{mitoK}_{\text{ATP}}$ increases superoxide generation from Complex I of the electron transport chain. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2006 Nov;291(5):H2067-74.
65. Strutyns'kyi RB, Kotsiuruba AV, Rovenets' RA, Strutyns'ka NA, Iagupols'kyi IuL, Sagach VF, Moïbenko OO. Biochemical mechanisms of the cardioprotective effect of the K(ATP) channels opener flocalin (medicinal form) in ischemia-reperfusion of myocardium. *Fiziol Zh*. 2013;59(4):16-27. [Ukrainian].
66. Jones SP, Bolli R. The ubiquitous role of nitric oxide in cardioprotection. *J Mol Cell Cardiol*. 2006;40(1):16-23.
67. Naitoh K, Ichikawa Y, Miura T, Nakamura Y, Miki T, Ikeda Y, Kobayashi H, Nishihara M, Ohori K, Shimamoto K. MitoKATP channel activation suppresses gap junction permeability in the ischemic myocardium by an ERK-dependent mechanism. *Cardiovasc Res*. 2006 May 1;70(2):374-83.
68. Penna C, Pasqua T, Perrelli MG, Pagliaro P, Cerra MC, Angelone T. Postconditioning with glucagon like peptide-2 reduces ischemia/reperfusion injury in isolated rat hearts: role of survival kinases and mitochondrial KATP channels. *Basic Res Cardiol*. 2012 Jul;107(4):272.
69. Perrelli MG, Tullio F, Angotti C, Cerra MC, Angelone T, Tota B, Alloati G, Penna C, Pagliaro P. Catestatin reduces myocardial ischaemia/reperfusion injury: involvement of PI3K/Akt, PKCs, mitochondrial KATP channels and ROS signaling. *Pflugers Arch*. 2013 Jul;465(7):1031-40.
70. Yang XM, Proctor JB, Cui L, Krieg T, Downey JM, Cohen MV. Multiple, brief coronary occlusions during early reperfusion protect rabbit hearts by targeting cell signaling pathways. *J Am Coll Cardiol*. 2004 Sep 1;44(5):1103-10.
71. Zhang SJ, Yang XM, Liu GS, Cohen MV, Pemberton K, Downey JM. CGX-1051, a peptide from Conus snail venom, attenuates infarction in rabbit hearts when administered at reperfusion. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2003 Dec;42(6):764-71.
72. Nichols CG, Singh GK, Grange DK. KATP channels and cardiovascular disease: suddenly a syndrome. *Circ Res*. 2013 Mar 29;112(7):1059-72.
73. Voitychuk OI, Strutynskyi RB, Yagupolskii LM, Tinker A, Moïbenko OO, Shuba YM. Sarcolemmal cardiac K(ATP) channels as a target for the cardioprotective effects of the fluorine-containing pinacidil analogue, flocalin. *Br J Pharmacol*. 2011 Feb;162(3):701-11.
74. Strutyns'kyi RB, Kotsiuruba AV, Neshcheret OP, Rovenets' RA, Moïbenko OO. The changes of metabolism in myocardium at ischemia-reperfusion and activating of the ATP-sensitive potassium channels. *Fiziol Zh*. 2012;58(1):13-26. [Ukrainian].
75. Moybenko OO, Strutynskyi RB, Yagupolskii LM, Mohort MA, Shalamai AS. Organization of industrial production of flocalin — new myotropic spasmolytic and cardioprotector. *Nauka Innov*. 2013; 9(1): 55-63. [Ukrainian].
76. Strutyns'kyi RB, Pyvovar SM, Rovenets' RA, Piskun OV, Iahupol's'kyi LM, Moïbenko OO. Effect of adenosine triphosphate-sensitive potassium channel activator flocalin on the isolated heart functions. *Fiziol Zh*. 2005;51(6):18-24. [Ukrainian].
77. Strutyns'kyi RB. The vasodilation effects of flocalin, a fluorine-containing K(ATP) channel opener. *Fiziol Zh*. 2010;56(4):59-65. [Ukrainian].
78. Strutynskyi RB, Kotsuruba AV, Neshcheret AP, Shysh AN, Rovenets RA, Moïbenko AA. Cardioprotective Effects of ATP-Sensitive Potassium Channels Activation in Experiments in Vivo: Influence on Biochemical Parameters of Blood Following Ischemia-Reperfusion of Myocardium. *Int J Physiol Pathophysiol*. 2010;1(4):305-313.
79. Strutyns'kyi RB, Rovenets' RA, Strutyns'ka NA, Neshcheret OP, Moïbenko OO. The influence of activation of the ATP-sensitive potassium channels by flocalin on the function of the cardiovascular system. *Fiziol Zh*. 2013;59(1):11-6. [Ukrainian].
80. Strutyns'kyi RB, Pyvovar SM, Tumanovs'ka LV, Moïbenko OO. Cardioprotective effects of flocalin: relative role of activation of sarcolemmal and mitochondrial adenosine triphosphate-dependent potassium channels. *Fiziol Zh*. 2008;54(6):15-23. [Ukrainian].
81. Strutyns'kyi RB, Neshcheret OP, Tumanovs'ka LV, Rovenets' RA, Moïbenko OO. Cardioprotective effects of flocalin in experiments in vivo: influence on hemodynamic and myocardial lesions in ischemia-reperfusion. *Fiziol Zh*. 2009;55(5):9-16. [Ukrainian].
82. Mironova GD, Kachayeva YeV, Krylova IB, Rodionova OM, BolinaMI, Yevdokimova NR, Sapronov NS. Mitochondrial ATP-dependent potassium channel. 2. The role of the channel in protection of the heart against ischemia. *Bul Rus AMS*. 2007; 2: 44-50. [Russian].
83. Holmuhamedov EL, Jovanović S, Dzeja PP, Jovanović A, Terzić A. Mitochondrial ATP-sensitive K⁺ channels modulate cardiac mitochondrial function. *Am J Physiol*. 1998 Nov;275(5 Pt 2):H1567-76.
84. Storey NM, Stratton RC, Rainbow RD, Standen NB, Lodwick D. Kir6.2 limits Ca(2+) overload and mitochondrial oscillations of ventricular myocytes in response to metabolic stress. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2013 Nov 15;305(10):H1508-18.
85. Murata M, Akao M, O'Rourke B, Marbán E. Mitochondrial ATP-Sensitive potassium channels attenuate matrix Ca²⁺ overload during simulated ischemia and reperfusion: Possible mechanism of cardioprotection. *Circ Res*. 2001 Nov 9;89(10):891-8.

87. Strutynska NA, Strutynskiy RB, Chorna SV, Semenykhina OM, Mys LA, Moibenko OO, Sahach VF. New Fluorine-Containing Openers of ATP-sensitive Potassium Channels Flocalin and Tioflocalin Inhibit Calcium-Induced Mitochondrial Pore Opening in Rat Hearts. *Int J Physiol Pathophysiol*. 2014;5(3):231-44.
88. Halestrap AP, Clarke SJ, Javadov SA. Mitochondrial permeability transition pore opening during myocardial reperfusion – a target for cardioprotection. *Cardiovasc Res*. 2004 Feb 15;61(3):372-85.
89. O'Rourke B. Myocardial K_{ATP} channels in preconditioning. *Circ Res*. 2000 Nov 10;87(10):845-55.
90. Strutynskiy RB, Nagibin VS, Strutynska NA, Ianchiï OR, Moibenko OO. Influence of flocalin on development of apoptosis and necrosis at anoxia-reoxygenation of culture rats neonatal cardiomyocytes. *Fiziol Zh*. 2013;59(3):3-9. [Ukrainian].
91. Dunne MJ, Aynsley-Green A, Lindley KJ. Nature's K_{ATP} channels knockout. *News Physiol Sci*. 1997;12:197-203.
92. Khmil NV, Gorbacheva OS, Strutynskiy RB, Korobeynikova MO, Belosludtseva NV, Kolomytkin OV, and Mironova GD. A study of the effects of flocalin on respiration and potassium transport of rat – heart and liver mitochondria. *Biophysics*. 2016; 61(6): 888-92.
93. Gorbacheva OS, Strutynskiy RB, Khmil NV, Belosludtseva NV, Mursaeva SV, Korobeynikova MO, Alilova GA, Lezhnev EI, Mironova GD. Study of the influence of flocalin on the energy and ion exchanges in rat liver mitochondria. *Biological Motility, Pushchino*. 2016: 73-7.
94. Costa AD, Quinlan CL, Andrukhiv A, West IC, Jaburek M, Garlid KD. The direct physiological effects of mitoK(ATP) opening on heart mitochondria. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2006; 290(1):406-15.
95. Belisle E, Kowaltowski AJ. Opening of mitochondrial K^+ channels increases ATP levels by preventing hydrolysis. *J Bioenerg Biomembr*. 2002 Aug;34(4):285-98.
96. Dzeja PP, Bast P, Ozcan C, Valverde A, Holmuhamedov EL, Van Wylen DG, Terzic A. Targeting nucleotide-requiring enzymes: implications for diazoxide-induced cardioprotection. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2003 Apr;284(4):H1048-56.
97. Maslov LN, Lishmanov YuB, Solenkova NV. Adaptation of Myocardium to Ischemia. The Early Phase of Ischemic Preconditioning. *Succes Physiol Sci* 2006; 37(3): 25-41.
98. McPherson CD, Pierce GN, Cole WC. Ischemic cardioprotection by ATP-sensitive K^+ channels involves high-energy phosphate preservation. *Am J Physiol*. 1993 Nov;265(5 Pt 2):H1809-18.
99. Crestanello JA, Doliba NM, Babsky AM, Doliba NM, Niibori K, Whitman GJ, Osbakken MD. Ischemic preconditioning improves mitochondrial tolerance to experimental calcium overload. *J Surg Res*. 2002 Apr;103(2):243-51.
100. Eells JT, Henry MM, Gross GJ, Baker JE. Increased mitochondrial K_{ATP} channel activity during chronic myocardial hypoxia. Is cardioprotection mediated by improved bioenergetics? *Circ Res*. 2000 Nov 10;87(10):915-21.
101. Jilkina O, Kuzio B, Grover GJ, Kupriyanov VV. Effects of K(ATP) channel openers, P-1075, pinacidil, and diazoxide, on energetics and contractile function in isolated rat hearts. *J Mol Cell Cardiol*. 2002 Apr;34(4):427-40.
102. Lember N, Idahl LA, Ammon HP. K-ATP channel independent effects of pinacidil on ATP production in isolated cardiomyocyte or pancreatic β -cell mitochondria. *Biochem Pharmacol*. 2003 Jun 1;65(11):1835-41.
103. Strutynskiy RB. Mechanisms of cardioprotective action of activation of SUR receptors of potassium channels: dissert. Doctor of Biological Sciences; 03.00.13; Kyiv 2018:440. [Ukrainian].
104. Marletta MA. Another activation switch for endothelial nitric oxide synthase: why does it have to be so complicated? *Trends Biochem Sci*. 2001 Sep;26(9):519-21.
105. Ozcan C, Bienengraeber M, Dzeja PP, Terzic A. Potassium channel openers protect cardiac mitochondria by attenuating oxidant stress at reoxygenation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2002 Feb;282(2):H531-9.
106. Kim HH, Choi S. Therapeutic Aspects of Carbon Monoxide in Cardiovascular Disease. *Int J Mol Sci*. 2018 Aug 13;19(8). pii: E2381.

*Матеріал надійшов
до редакції 17.02.2018*