

Модуляція експресії компонентів мітохондріальної пори та АТФ-чутливих калієвих каналів у серці старих щурів при фізичних навантаженнях

Н. А. Струтинська

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

*Старіння організму супроводжується дисфункцією мітохондрій та змінами в роботі серця. Ознакою мітохондріальної дисфункції є формування високопровідних мегаканалів – мітохондріальних пор транзиторної провідності (МП), запобігання індукції яких може бути ефективним методом кардіопротекції. Помірні фізичні навантаження зменшують фактори ризику та захищають серце при ішемічному ушкодженні. При цьому ефекти фізичних тренувань на функцію серцево-судинної системи при старінні ще потребують вивчення. Метою цієї роботи було дослідження експресії генів, що кодують потенційні компоненти МП, а також субодиниці АТФ-чутливих калієвих каналів (K_{ATP}) у серці при старінні та за умов помірних фізичних навантажень. Рівні експресії мРНК визначали за допомогою зворотної транскрипції та ПЛР у реальному часі. Показано посилення експресії двох компонентів МП у серці старих щурів, а саме: мРНК гена *Vdac1*, що кодує потенціалзалежний аніонний канал (ПЗАК), у 2,7 раза та мРНК гена *Pripf*, що кодує циклофілін D, у 2,5 раза порівняно з дорослими тваринами, а також значне зменшення їх експресії при помірних фізичних навантаженнях, що розглядається як мітопротекторний ефект. При старінні у тканинах серця зменшувалася експресія мРНК структурних субодиниць мітохондріальних (*SUR1*) та сарколемальних (*SUR2* і *Kir6.2*) K_{ATP} -каналів, що свідчить про послаблення кардіопротекторного потенціалу. Підвищення в умовах тренування експресії серцевої *Kir6.2* і судинної *Kir6.1* субодиниць, що утворюють провідну пору каналу, та регуляторної компоненти *SUR2* може сприяти посиленню резистентності серця до ішемічних впливів і підвищувати витривалість до фізичних навантажень. При цьому збільшення експресії субодиниці мітохондріального K_{ATP} -каналу *SUR1*, може сприяти резистентності мітохондрій до несприятливих факторів. Таким чином, фізичні тренування при старінні сприяють кардіопротекції через модуляцію K_{ATP} -каналів та відновлення мітохондріальної функції. Ключові слова: компоненти мітохондріальної пори; АТФ-чутливі калієві канали; серце; старіння; фізичні навантаження.*

ВСТУП

Мітохондріальна дисфункція є універсальним механізмом розвитку захворювань та центральним фактором у патофізіологічних процесах, зокрема таких як серцево-судинні захворювання. Відомо, що старіння організму супроводжується ремоделюванням та функціональними змінами в серці, а також накопиченням дисфункціональних мітохондрій, що характеризується порушенням біоенергетичних процесів та пластичності органел. За цих умов порушується контроль

якості мітохондрій, збільшується продукція активних форм кисню, спостерігається зменшення метаболічної гнучкості, відбуваються структурні зміни та виявляються мутації мітохондріальної ДНК. Ранньою ознакою мітохондріальної дисфункції є утворення високопровідних мегаканалів, відомих як мітохондріальні пори транзиторної провідності (МП), відкривання яких викликає колапс потенціалу мембрани та ініціює процес апоптозу [1]. Нині МП визначається як мультипротеїновий комплекс в

контактних сайтах між внутрішньою і зовнішньою мітохондріальними мембранами. Молекулярна структура МП все ще активно досліджується. Були запропоновані різні її моделі, потенційними компонентами якої можуть бути потенціалзалежний аніонний канал (ПЗАК), аденіннуклеотидтрансфераза (АНТ), АТФ-синтаза, циклофілін D та ін. [2]. У наших попередніх роботах було показано, що вікова мітохондріальна дисфункція характеризується зменшенням порогу активації МП природним індуктором Ca^{2+} на тлі посилення вільнорадикальних процесів, що призводить до індукції комплексу МП та пов'язано з порушенням роботи серця. Виявлено деякі механізми, що спричиняють дисфункцію органел, зокрема, зменшення вмісту ендогенного газового медіатора сірководню та рівнів експресії UCP3, а також неспряжений стан мітохондріальної NO-синтази та ослаблення конститутивного синтезу NO на тлі підвищеного продукування активних форм кисню та порушення гомеостазу йонів кальцію [3, 4]. Активація МП зумовлена порушенням балансу позитивних та негативних ендогенних її модуляторів. Помірні фізичні навантаження запобігають формуванню МП, що є ефективним методом кардіопротекції [4]. При цьому ефекти тренувань на функцію серцево-судинної системи при старінні ще потребують вивчення. Отже, розуміння механізмів регуляції пороутворення необхідне для вивчення потенційних терапевтичних мішеней для покращення функціонування серця з віком.

Універсальними регуляторами клітинних функцій та метаболізму, зокрема, мітохондрій та утворення МП, є АТФ-чутливі калієві канали ($\text{K}_{\text{АТФ}}$ -канали) клітинних мембран. Ці канали є молекулярними сенсорами клітинного енергозабезпечення, що визначає їхню ключову роль у механізмах захисту. Їх швидке відкривання у відповідь на зниження вмісту АТФ запускає механізми, спрямовані на підвищення виживання за умов критичного зменшення енергоресурсів

та швидке відновлення вмісту АТФ з початком реперфузії [5]. Водночас з віком їх експресія зменшується [6, 7]. Нещодавно ми показали, що кардіопротекція, викликана піридоксаль-5-фосфатом, при старінні пов'язана з підвищеною регуляцією цих каналів [8]. Крім того, в експериментах *in vitro* показаний прямий інгібуючий ефект активатора цих каналів при кальційіндукованій стимуляції МП [9]. Наразі наш науковий інтерес полягає у вивченні взаємозв'язку функціонування $\text{K}_{\text{АТФ}}$ -каналів та їх активації у механізмах регуляції та десенсибілізації МП у серці при старінні.

Метою роботи є дослідження експресії генів, що кодують компоненти МП та $\text{K}_{\text{АТФ}}$ -канали у серці старих щурів, та модуляція їх експресії за помірних фізичних тренувань.

МЕТОДИКА

В експериментах використовували дорослих щурів-самців лінії Вістар масою 200-250 г, віком 6-7 міс та старих щурів-самців масою 350-500 г, віком 22-24 міс, яких утримували на стандартному раціоні віварію Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України. Усі маніпуляції з тваринами проведено відповідно до Міжнародних принципів Європейської конвенції (Страсбург, 1986), Директиви Європейського Парламенту та Ради 2010/63/EU про захист тварин, які використовуються в наукових цілях (від 22 вересня 2010 р.), та схвалені Комітетом з біомедичної етики Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України (протокол № 7/25 від 24.09.2025 р.). У роботі використали по 12 тварин у кожній групі. Фізичне тренування старих щурів здійснювали 5 днів на тиждень примусовим плаванням у ванні з водою при 32-34°C впродовж 4 тиж як описано раніше [4]. Рівні експресії генів визначали методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) у реальному часі. Загальну РНК було виділено з тканини серця за допомогою реагенту Tri («Sigma-Aldrich», США). Кон-

центрацію та чистоту загальної РНК визначали за допомогою спектрофотометра NanoDrop ND1000 («NanoDrop Technologies Inc», США). Зворотну транскрипцію проводили за допомогою набору для синтезу кДНК RevertAid First Strand («Thermo Fisher Scientific», США). Для генів Vdac1 (Rn00821325_g1), Slc25a4 (Rn00821477_g1), ATP5O (Rn00756345_m1), Ppif (Rn00597197_m1), KCNJ8 (Rn01492857_m1), KCNJ11 (Rn01764077_s1) ABCC8 (Rn01476317_m1), ABCC9 (Rn00564842_m1) та бета-актину ACTB (Rn00667869_m1) реакцію ампліфікації ПЛР у реальному часі проводили в об'ємі 20 мкл, що містив 0,9 мкл TaqMan™ Gene Expression Assay («Thermo Fisher Scientific», США), 10 мкл TaqMan™ Fast Universal PCR Master Mix та 2 мкл кДНК. ПЛР проводили протягом 50 циклів по 10 хв при 95°C, 15 с при 95°C та 60 с при 60°C з використанням 7500 Fast Real-Time PCR («Applied Biosystems», США). Порогове значення циклу (Ct) розраховували автоматично за допомогою програмного забезпечення приладу. Розрахунки стандартизували за допомогою гена актину. Отримані результати обробляли методом варіаційної статистики за допомогою комп'ютерних програм Prism software («GraphPad», США) і Origin 7.0 («Microcall Inc.», США). Тест Шапіро Уїлка використовували для аналізу нормальності розподілу. Порівняння між групами проводили одностороннім дисперсійним аналізом one-way ANOVA з допоміжним тестом Тьюкі HSD. Значення $P < 0,05$ розглядали як достовірні. Результати виражали як $M \pm SEM$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При дослідженні потенційних компонентів, які формують МП, було показано різноспрямовані зміни експресії мРНК у тканинах серця старих щурів (рис. 1). Так, рівні експресії мРНК Vdac1, що кодують ПЗАК на зовнішній мембрані мітохондрій, у цих тварин були збільшені у 2,69 раза ($P < 0,01$),

а основного регуляторного компонента Ppif, що кодує циклофілін Д, у 2,53 раза ($P < 0,01$) порівняно з дорослими тваринами. Натомість експресія мРНК гена ATP5O була зменшена втричі ($P < 0,01$) щодо контрольних значень. Слід відмітити, що цей ген кодує один із білків АТФ-синтази, що відповідає за чутливість до олігоміцину (oligomycin-sensitivity conferring protein, OSCP), і стабілізує домени F1 та F₀ комплексу F₁F₀-АТФази. Експресія мРНК Slc25a4, що кодує АНТ, при старінні мала лише тенденцію до зменшення (на 27,9%).

Тренування старих тварин змінювало рівні експресії компонентів МП у серцях старих щурів, а саме: експресія гена Vdac1 зменшилася до значень контролю ($P < 0,01$), гена Ppif – навіть ще нижче ($P < 0,0001$), що розглядається як мітопротекторний ефект. З іншого боку, значно посилилася експресія генів Slc25a4 (у 4,72 раза, $P < 0,0001$) та ATP5O (у 6,06 раза, $P < 0,001$) у серці старих щурів. Ці структури мають важливе значення у підтримці енергоутворюючої функції мітохондрій, що актуально під час тренування в умовах посиленої потреби в енергозабезпеченні міокарда. Відомо, що АНТ, як потенційний компонент МП, зв'язується з циклофіліном Д та реконструює його в протеоліпосоми, цим самим утворюючи подібні до МП структури, які активуються Ca^{2+} [10].

Формування комплексу МП індукує пошкодження серця, спричинене ішемією-реперфузією, та є ознакою мітохондріальної дисфункції при старінні. Процес відкривання МП та підвищення проникності мітохондрій супроводжується вивільненням розчинених речовин до 1,5 кДа, у тому числі проапоптотичних факторів. Тривала активація МП може призвести до енергетичної дисфункції мітохондрій, набухання органел, розриву мембран, апоптозу та некротичної загибелі клітин. Значне підвищення у старих щурів рівнів експресії гена Ppif, що кодує матриксний фермент циклофілін Д, може бути по-

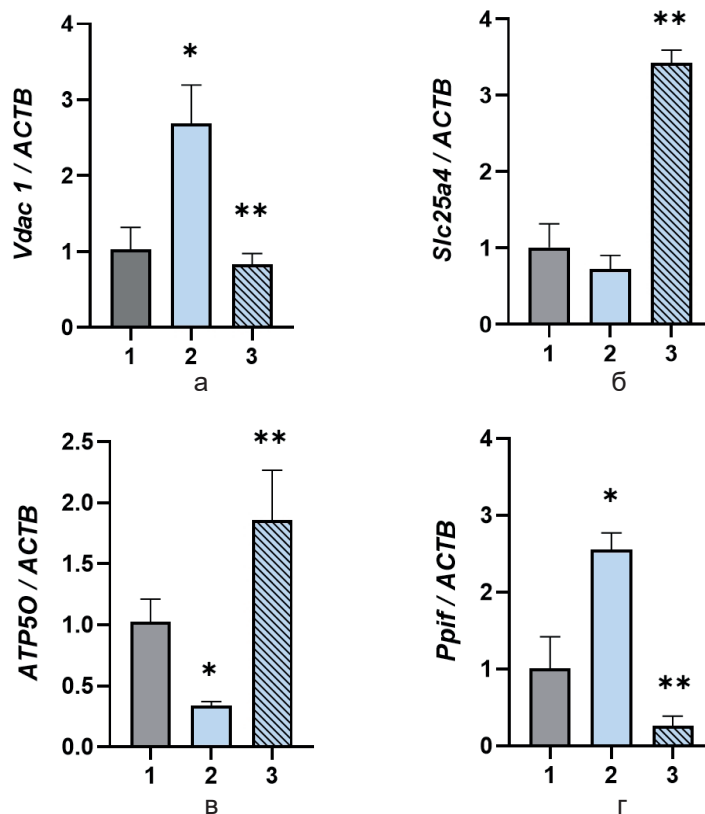


Рис. 1. Експресія мРНК генів, що кодують основні компоненти МП: Vdac1 (а), Slc25a4 (б), ATP5O (в) та Ppif (г) у тканинах серця щурів: 1 – дорослі щури (контроль); 2 – старі щури; 3 – старі треновані щури. *P < 0,05 порівняно з контролем, **P < 0,05 порівняно зі старими щурами

казником мітохондріальної дисфункції у цих тварин. Циклофілін Д – це мітохондріальна ізоформа родини циклофілінів, які проявляють активність пептидил-проліл цис-транс-ізомерази та інгібуються циклоспорином А, зв'язуючись з ним у мітохондріальному матриксі [11]. У комплексі з АНТ, який кодується геном Slc25a4, він ініціює формування МП і діє як важливий регуляторний компонент [12]. У цій роботі показано, що циклофілін Д є необхідним компонентом для індукції МП, який опосередковує мітохондріальну дисфункцію при старінні, оскільки його експресія була підвищена. АНТ та циклофілін Д – багатofункціональні білки, водночас вони можуть бути пороутворюючими та регуляторними структурами під час формування МП. ПЗАК, що кодується геном Vdac, знаходиться на зовнішній мітохондріальній мембрані. Вважають, що він може бути компонентом МП, а також

модулювати різні сигнальні шляхи, зокрема, про- та антиапоптотичні через взаємодію з членами родини Bcl-2.

Таким чином, ми продемонстрували значне підвищення експресії гена Ppif, що кодує циклофілін Д, та, вірогідно, опосередковане цим ферментом утворення МП, що є важливою ознакою мітохондріальної дисфункції при старінні, та нефармакологічний спосіб пригнічення пороутворення за допомогою фізичного тренування. Зменшення експресії ATP5O у старих щурів може свідчити про послаблення енергопродукуючої функції мітохондрій, якщо його розглядати не в складі компонентів МП. Отримані результати вказують на те, що ПЗАК і циклофілін Д є важливими компонентами МП, посилення експресії яких індукуює загибель клітин у патологічних станах, зокрема й при старінні, в умовах

перевантаження мітохондрій матриксом кальцієм, збільшенням продукції активних форм кисню, проапоптотичних білків Вах та інших стресорних факторів. Зрештою, циклоспорин А, специфічний інгібітор МП, зв'язуючись із циклофіліном Д, десенсибілізує активність МП та ефективно запобігає порушенню функції органел, що підтверджує залученість цього мітохондріального фермента до регуляції МП.

Одним із механізмів, що задіяний до запобігання пороутворенню, мітохондріальній дисфункції, ішемічно/реперфузійним пошкодженням, ремоделюванню міокарда та серцевій недостатності при старінні є активація K_{ATP} -каналів, які експресуються не лише в сарколемальних, а й мітохондріальних мембранах [5]. У відповідь на зниження вмісту АТФ відкривання цих мембранних структур зменшує вміст цитоплазматичного Ca^{2+} і

запобігає перевантаженню цим іоном матриксу мітохондрій та відкриванню МП, запускає як метаболічні, так і кардіогемодинамічні механізми, спрямовані на збереження та нажходження енергоресурсів до потребуючих цього тканин при гіпоксії та ішемії [13, 14]. Проте під час старіння здатність серцево-судинної системи реагувати на стрес значно знижується, в т. ч. на фізіологічні стресори, такі як фізичне навантаження, не лише через мітохондріальну дисфункцію. Рівні експресії мРНК генів, що кодують субодиниці Kir6.1 K_{ATP} -каналів у серці старих щурів були зменшені на 43,09 % ($P < 0,05$) порівняно з дорослими щурами (рис.2). Водночас для Kir6.2 вони залишалися практично незмінними. Kir6.1 і Kir6.2 є білками, що утворюють провідну пору K_{ATP} -каналу судинного і серцевого типу відповідно. Рівні експресії

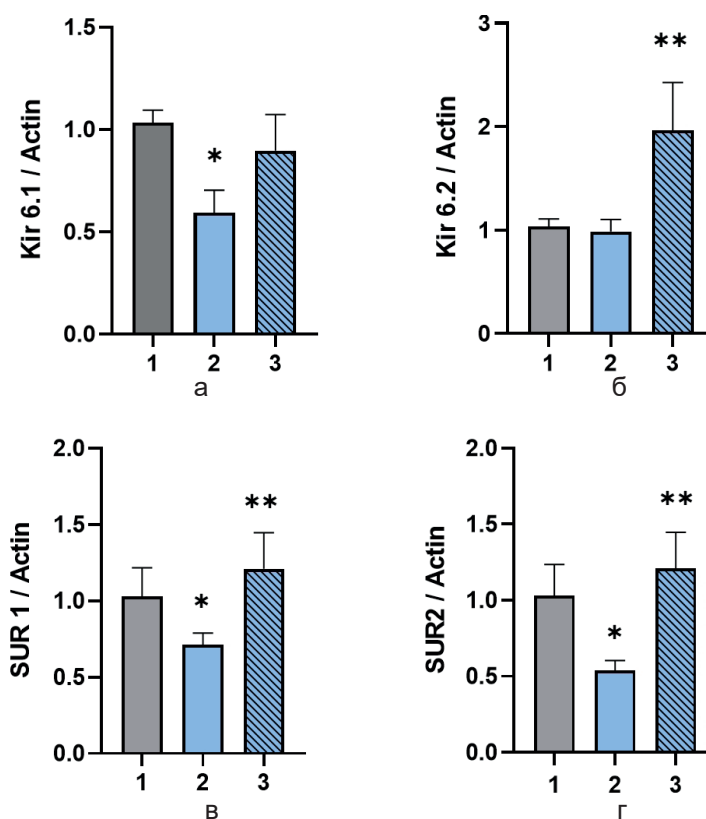


Рис. 2. Експресія мРНК генів, що кодують субодиниці Kir6.1 (а), Kir6.2 (б), SUR1 (в) та SUR2 (г) K_{ATP} -каналів у серці старих щурів, а також таких за умов тренування: 1 – дорослі щури (контроль); 2 – старі щури; 3 – старі треновані щури. * $P < 0,05$ порівняно з контролем, ** $P < 0,05$ порівняно зі старими щурами

регуляторних субодиниць SUR1 і SUR2 каналів мітохондріального і сарколемального типу у старих щурів були менші на 30,94% та майже вдвічі (для обох $P < 0,05$) відповідно порівняно з дорослими щурами. SUR1 є складовою частиною K_{ATP} -каналів мітохондріальної мембрани, тоді як SUR2 є частиною сарколемальної мембрани як судинних клітин, так і кардіоміоцитів. Водночас зменшення експресії SUR2A субодиниць серцевих K_{ATP} -каналів супроводжується послабленням фізичної витривалості та ішемічної резистентності тварин [15]. Нокаут субодиниці Kir6.2 серцевих K_{ATP} -каналів призводив до зниження толерантності до фізичних навантажень у мишей, а її поліморфізм E23K (rs5219) є фактором ризику патологічного ремоделювання серця та розвитку серцевої недостатності за гіпертензії та фізичного навантаження [16, 17]. Отже, зменшення експресії SUR2 у старих щурів у цьому експерименті може вказувати на послабленні витривалості до фізичних навантажень та ішемічних впливів у них. Водночас при збільшенні експресії SUR2A формується стійкий до ішемії фенотип серця [18] та підвищується адаптація до фізичного навантаження, фізична витривалість, а також покращується гомеостаз Ca^{2+} у серці [15, 19]. У працях Brown та співавт. підвищена експресія серцевого типу K_{ATP} -каналів сарколемальної мембрани (SUR2A/Kir6.2) тісно корелювала з набутим під час фізичних тренувань захистом від інфаркту міокарда. [20]. У представленому експерименті помірні фізичні навантаження у старих щурів відновлювали експресію мРНК генів, що кодують SUR1 і SUR2 на 70,08% ($P < 0,05$) та у 2,31 раза ($P < 0,05$) відповідно, що навіть перевищувало значення у дорослих тварин, а рівні експресії Kir6.1 і Kir6.2 збільшувалися на 51,26% та вдвічі ($P < 0,05$) відповідно (див. рис.2). Очевидно, що наслідком збільшення експресії обох Kir6.2 і SUR2 субодиниць, що утворюють серцевий K_{ATP} -канал сарколемальної мембрани

(SUR2A/Kir6.2) має бути підвищення захисної здатності серця до ішемічних і фізичних навантажень. Збільшення експресії SUR1 субодиниці мітохондріального K_{ATP} -каналу, може підвищувати резистентність мітохондрій до несприятливих факторів, зокрема попереджувати перенавантаження органел Ca^{2+} та зменшувати чутливість до нього, запобігати таким механізмам смерті клітини як апоптоз та некроз [5, 9, 21]. Хоча вважається, що індукована тривалими фізичними навантаженнями кардіопротекція опосередковується саме сарколемальними, а не мітохондріальними K_{ATP} -каналами [22, 23], підвищення в наших дослідженнях експресії SUR1 надає змогу припустити про можливе попередження за наших умов мітохондріальної дисфункції. Збільшення експресії обох Kir6.1 і SUR2 субодиниць, що утворюють судинний K_{ATP} -канал сарколемальної мембрани (SUR2B/Kir6.1) має покращувати дилатаційну здатність судинної системи та запобігати артеріальній гіпертензії, оскільки відомо, що досить часто це захворювання супроводжується зменшенням експресії Kir6.1 і, відповідно, судинних K_{ATP} -каналів загалом [24–26]. Показано, що захист від реперфузійного пошкодження, індукований фізичним тренуванням, є наслідком підвищення щільності сарколемальних K_{ATP} -каналів на цитоплазматичній мембрані та їх активації, а також підвищеним рівнем фосфорильованої глікогенсинтази кінази-3 β , що запобігає перевантаженню мітохондріальним Ca^{2+} та апоптозу, спричиненому мітохондріями [27]. Фізичні навантаження швидко підвищують регуляцію серцевих K_{ATP} -каналів, що свідчить про корисний вплив фізичних навантажень у похилому віці може бути, принаймні частково, зумовлений підвищеною активацією серцевих K_{ATP} -каналів [28].

Таким чином, підвищення експресії генів, що кодують потенційні структурні і регуляторні компоненти МП ПЗАК та циклофілін Д, може бути тригером мітохондрі-

альної дисфункції у серці при старінні. Водночас зменшення у серці цих тварин експресії структурних субодиниць мітохондріальних (SUR1) та сарколемальних (SUR2 і Kir6.2) K_{ATP} -каналів свідчить про послаблення кардіопротекторного потенціалу та витривалості до фізичних навантажень. Помірні тренування старих щурів пригнічували у серці експресію вищезазначених компонентів МП та значно підвищували експресію мітохондріальних серцевих і судинних K_{ATP} -каналів. Отже, нефармакологічний спосіб пригнічення МП та підвищення експресії калієвих каналів є ефективною стратегією захисту серця від ішемічно/реперфузійних пошкоджень, ремоделювання міокарда та серцевої недостатності при старінні, а також через адаптацію до фізичних навантажень.

Виконання цієї роботи було профінансовано Національним фондом досліджень України за конкурсом «Наука для безпеки та сталого розвитку України», проєкт № 2021.01/0210, «Роль мітохондріальних механізмів у розвитку та попередженні порушень серцево-судинної функції при старінні».

The author of this study confirm that the research and publication of the results were 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 co-authors of the article.

N. A. Strutynska

MODULATION OF EXPRESSION OF MITOCHONDRIAL PERMEABILITY TRANSITION PORE COMPONENTS AND ATP-SENSITIVE POTASSIUM CHANNELS IN THE HEART OF OLD RATS DURING EXERCISE TRAINING

Bogomoletz Institute of Physiology, National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv; e-mail: na-strutynska@biph.kiev.ua

Aging is associated with mitochondrial dysfunction and alterations in heart function. A hallmark of mitochondrial dysfunction is the formation of highly conductive megachannels – mitochondrial permeability transition pores (mPTPs), the prevention of which may be an effective method of cardioprotection. Moderate exercise training reduces risk factors and protects the heart from ischemic damage. However, the effects of exercise training on cardiovascular function during aging still need to be studied. This study aimed to investigate the expression of genes encoding potential mPTP components and ATP-sensitive potassium (K_{ATP}) channel subunits in the heart during ageing and under conditions of moderate exercise training. mRNA expression levels were determined by reverse transcription and RT-PCR analysis. An increase in the expression of two mPTP components in the heart of old rats was shown, namely: mRNA of the Vdac1 gene, which encodes a voltage-dependent anion channel 1 (VDAC1), by 2.7 times, and mRNA of the Ppif gene, which encodes cyclophilin D, by 2.7 times compared to adult animals, as well as a significant decrease in their expression during moderate exercise training, which is considered a mitoprotective effect. With aging, mRNA expression of structural subunits of mitochondrial (SUR1) and sarcolemmal (SUR2 and Kir6.2) K_{ATP} channels is reduced in heart tissues, indicating a weakening of cardioprotective potential. An increase in the expression of cardiac Kir6.2 and vascular Kir6.1 subunits, which form the channel's conduction pore, and the regulatory component SUR2, under training conditions, may contribute to an increase in the heart's resistance to ischemic effects and endurance to exercise training. At the same time, increased expression of the mitochondrial K_{ATP} channel subunit SUR1 may contribute to mitochondrial resistance to adverse factors. Thus, exercise training during aging promotes cardioprotection through modulation of K_{ATP} channels and restoration of mitochondrial function.

Key words: mitochondrial pore components; ATP-sensitive potassium channels; heart; aging; exercise training.

REFERENCES

1. Atici AE, Crother TR, Noval Rivas M. Mitochondrial quality control in health and cardiovascular diseases. *Front Cell Dev Biol.* 2023; 11:1290046. doi: 10.3389/fcell.2023.1290046.
2. Endlicher R, Drahota Z, Štefková K, Červinková Z, Kučera O. The Mitochondrial Permeability Transition Pore-Current Knowledge of Its Structure, Function, and Regulation, and Optimized Methods for Evaluating Its Functional State. *Cells.* 2023 Apr 27;12(9):1273. doi: 10.3390/cells12091273.
3. Strutynska N, Goshovska Y, Mys L, Strutynskyi R, Luchkova A, Fedichkina R, et al. Glutathione restores the mitochondrial redox status and improves the function of the cardiovascular system in old rats. *Front Physiol.* 2023;13:1093388. doi: 10.3389/fphys.2022.1093388.
4. Strutynska N, Strutynskyi R, Mys L, Luchkova A, Korkach Y, Goshovska Y, et al. Exercise restores endogenous H2S synthesis and mitochondrial function in the heart of old rats. *Eur J Clin Invest.* 2022; 52(12):e13829. doi: 10.1111/eci.13829.

5. Strutynskyi RB. Protective properties of opening ATP-sensitive potassium channels. *Fiziol Zh.* 2019;65(3):73-85. <https://doi.org/10.15407/fz65.03.073>.
6. Ranki HJ, Crawford RM, Budas GR, Jovanović A. Ageing is associated with a decrease in the number of sarcolemmal ATP-sensitive K⁺ channels in a gender-dependent manner. *Mech Ageing Dev.* 2002 Mar 31;123(6):695-705. doi: 10.1016/s0047-6374(01)00415-8.
7. Strutynskyi RB, Goncharov SV, Tumanovska LV, Nagibin VS, Dosenko VE. Cardiac dysfunction in spontaneously hypertensive old rats is associated with a significant decrease of SUR2 expression. *Mol Cell Biochem.* 2021 Dec;476(12):4343-4349. doi: 10.1007/s11010-021-04237-8.
8. Mys L, Goshovska Yu, Strutynska N, Fedichkina R, Korkach Yu, Strutynskyi R, Sagach V. Pyridoxal-5-phosphate induced cardioprotection in aging associated with up-expression of cystathionine-γ-lyase, 3-mercaptopyruvate sulfurtransferase, and ATP-sensitive potassium channels. *Eur J Clin Invest.* 2022 Feb;52(2):e13683. doi: 10.1111/eci.13683.
9. Strutyn's'ka NA, Strutyn's'kyi RB, Chorna SV, Semykhina OM, Mys' LA, Moïbenko OO, Sahach VF. New fluorine-containing openers of ATP-sensitive potassium channels flokalin and tioflokalin inhibit calcium-induced mitochondrial pore opening in rat hearts. *Fiziol Zh.* 2013;59(6):3-11.
10. Kent, A. C., Youssef El Baradie, K. B., & Hamrick, M. W. Targeting the Mitochondrial Permeability Transition Pore to Prevent Age-Associated Cell Damage and Neurodegeneration. *Oxid Med Cell Longev.* 2021, 6626484. <https://doi.org/10.1155/2021/6626484>
11. Bernardi P, Carraro M, Lippe G. The mitochondrial permeability transition: Recent progress and open questions. *FEBS J.* 2022 Nov;289(22):7051-7074. doi: 10.1111/febs.16254.
12. Sun T, Ding W, Xu T, Ao X, Yu T, Li M. Parkin Regulates Programmed Necrosis and Myocardial Ischemia/reperfusion Injury by Targeting Cyclophilin-D. *Antioxid Redox Signal.* 2019; 31 (16): 1177-93. doi:10.1089/ars.2019.7734
13. Strutyn's'kyi RB, Rovenets' RA, Neshcheret OP, Tumanov's'ka LV, Boichuk TM, Dzhanur BV, Moïbenko OO. Effect of medical form of flokalin on the course of myocardial reperfusion injury. *Fiziol Zh.* 2011;57(1):55-65.
14. Strutyn's'kyi RB, Kotsiuruba AV, Rovenets' RA, Strutyn's'ka NA, Iagupols'kyi IuL, Sagach VF, Moïbenko OO. Biochemical mechanisms of the cardioprotective effect of the K(ATP) channels opener flokalin (medicinal form) in ischemia-reperfusion of myocardium. *Fiziol Zh.* 2013;59(4):16-27.
15. Sudhir R, Sukhodub A, Du Q, Jovanovic S, Jovanovic A. Ageing-induced decline in physical endurance in mice is associated with decrease in cardiac SUR2A and increase in cardiac susceptibility to metabolic stress: therapeutic prospects for up-regulation of SUR2A. *Biogerontology.* 2011;12(2):147-55. doi: 10.1007/s10522-010-9306-3.
16. Zingman LV, Hodgson DM, Bast PH, Kane GC, Perez-Terzic C, Gumina RJ, et al. Kir6.2 is required for adaptation to stress. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2002;99(20):13278-83. doi: 10.1073/pnas.212315199.
17. Strutynskyi RB, Voronkov LG, Nagibin VS, Mazur ID, Stroy D, Dosenko VE. Changes of the echocardiographic parameters in chronic heart failure patients with Ile337val, Glu231lys, and Ser1369ala polymorphisms of genes encoding the ATP-sensitive potassium channels subunits in the Ukrainian population. *Ann Hum Genet.* 2018 Sep;82(5):272-279. doi: 10.1111/ahg.12250.
18. Du Q, Jovanović S, Clelland A, Sukhodub A, Budas G, Phelan K, Murray-Tait V, Malone L, Jovanović A. Overexpression of SUR2A generates a cardiac phenotype resistant to ischemia. *FASEB J.* 2006 Jun;20(8):1131-41. doi: 10.1096/fj.05-5483com.
19. Sudhir R, Du Q, Sukhodub A, Jovanović S, Jovanović A. Improved adaptation to physical stress in mice overexpressing SUR2A is associated with changes in the pattern of Q-T interval. *Pflugers Arch.* 2020 Jun;472(6):683-691. doi: 10.1007/s00424-020-02401-5.
20. Brown DA, Lynch JM, Armstrong CJ, Caruso NM, Ehlers LB, Johnson MS, Moore RL. Susceptibility of the heart to ischaemia-reperfusion injury and exercise-induced cardioprotection are sex-dependent in the rat. *J Physiol.* 2005 Apr 15;564(Pt 2):619-30. doi: 10.1113/jphysiol.2004.081323.
21. Strutyn's'kyi RB, Nagibin VS, Strutyn's'ka NA, Ianchii OR, Moïbenko OO. Influence of flokalin on development of apoptosis and necrosis at anoxia-reoxygenation of culture rats neonatal cardiomyocytes. *Fiziol Zh.* 2013;59(3):3-9.
22. Brown DA, Chicco AJ, Jew KN, Johnson MS, Lynch JM, Watson PA, Moore RL. Cardioprotection afforded by chronic exercise is mediated by the sarcolemmal, and not the mitochondrial, isoform of the KATP channel in the rat. *J Physiol.* 2005 Dec 15;569(Pt 3):913-24. doi: 10.1113/jphysiol.2005.095729.
23. Kraljevic J, Hoydal MA, Ljubkovic M, Moreira JB, Jorgensen K, Ness HO, et al. Role of KATP channels in beneficial effects of exercise in ischemic heart failure. *Med Sci Sports Exerc.* 2015;47(12):2504-12. doi: 10.1249/MSS.0000000000000714
24. Blanco-Rivero J, Gamallo C, Aras-López R, Cobeño L, Cogolludo A, Pérez-Vizcaino F, et al. Decreased expression of aortic KIR6.1 and SUR2B in hypertension does not correlate with changes in the functional role of K(ATP) channels. *Eur J Pharmacol.* 2008 Jun 10;587(1-3):204-8. doi: 10.1016/j.ejphar.2008.03.039.
25. Liu X, Duan P, Hu X, Li R, Zhu Q. Altered KATP Channel Subunits Expression and Vascular Reactivity in Spontaneously Hypertensive Rats With Age. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2016 Aug;68(2):143-9. doi: 10.1097/FJC.0000000000000394.
26. Strutynskyi RB, Strutynska NA, Piven OO, Mys LA, Goshovska YV, Fedichkina RA, et al. Upregulation of ATP-Sensitive Potassium Channels as the Potential Mechanism of Cardioprotection and Vasorelaxation Under the Action of Pyridoxal-5-Phosphate in Old Rats. *J Cardiovasc*

-
- Pharmacol Ther. 2023 Jan-Dec;28:10742484231213175. doi: 10.1177/10742484231213175.
27. Fitts RH, Wang X, Kwok WM, Camara AKS. Cardiomycocyte Adaptation to Exercise: K^+ Channels, Contractility and Ischemic Injury. Int J Sports Med. 2024 Oct;45(11):791-803. doi: 10.1055/a-2296-7604.
28. Yang HQ, Subbotina E, Ramasamy R, Coetzee WA. Cardiovascular K_{ATP} channels and advanced aging. Pathobiol Aging Age Relat Dis. 2016 Oct 11;6:32517. <https://doi.org/10.3402/pba.v6.32517>

*Матеріал надійшов
до редакції 25.09.2025*