

УДК 616-092.9

**Патофизиологическая роль
кальций- и потенциалзависимых калиевых каналов
большой проводимости (BK_{Ca})
и каналов внутреннего выпрямления (Kir)
в регуляции сердечно-сосудистой системы**

Кожевникова Л.М., Суханова И.Ф.

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии».

125315, Москва, ул. Балтийская, д. 8

В основе возникновения сердечно-сосудистых заболеваний лежат нарушения механизмов регуляции сократительной функции сосудов и миокарда. Важную роль в регуляции кровотока в тканях и органах играют калиевые каналы. Они участвуют в поддержании внутриклеточного кальциевого гомеостаза, доминантно определяющего сократительную активность гладкомышечных клеток сосудов и кардиомиоцитов, и причастны к развитию ряда патологических состояний. В настоящем обзоре представлены данные о структуре, механизмах модуляции эндогенными сигнальными молекулами кальций- и потенциалзависимых каналов большой проводимости (BK_{Ca}) и представителей большого семейства каналов внутреннего выпрямления (Kir) – классических Kir и АТФ-чувствительных каналов. Рассмотрена их роль в регуляции сократимости сосудов и миокарда, а также представлены данные о вовлечении этих каналов в формировании сердечно-сосудистой патологии.

Ключевые слова: сократимость; сосуды; миокард; калиевые каналы; BK_{Ca}; Kir; АТФ-чувствительные калиевые каналы; сердечно-сосудистая патология; кальциевый гомеостаз.

Для цитирования: Кожевникова Л.М., Суханова И.Ф. Патофизиологическая роль кальций- и потенциалзависимых калиевых каналов большой проводимости (BK_{Ca}) и каналов внутреннего выпрямления (Kir) в регуляции сердечно-сосудистой системы. *Патогенез.* 2023; 21(1): 4-15.

DOI: 10.25557/2310-0435.2023.01.4-15

Для корреспонденции: Кожевникова Любовь Михайловна, e-mail: lubovmih@yandex.ru.

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания № FGFU-2022-0008

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 17.01.2023

Pathophysiological role of large-conductance, calcium-activated potassium channels (BK_{Ca}) and inward-rectifier channels (Kir) in the regulation of the cardiovascular system

Kozhevnikova L.M. Sukhanova I.F.

Institute of General Pathology and Pathophysiology,

Baltiyskaya St. 8, Moscow 125315, Russian Federation

Disorders of regulatory mechanisms of vascular and myocardial contractile function underlie the development of cardiovascular diseases. Potassium channels play an important role in the regulation of blood flow in tissues and organs. These channels are involved in maintaining intracellular calcium homeostasis, that predominantly determines the contractile activity of vascular smooth muscle cells and cardiomyocytes, and in the development of a number of pathological conditions. This review focuses on the structure and mechanisms of modulation by endogenous signaling molecules of the large-conductance, calcium-activated potassium channels (BK_{Ca}) and representatives of a large family of inward-rectifier channels (Kir), including classic Kir and ATP-sensitive channels. The authors addressed the role of these channels in the regulation of vascular and myocardial contractility, and the involvement of these channels in the formation of cardiovascular pathology.

Keywords: contractility; blood vessels; myocardium; potassium channels; BK_{Ca}; Kir; ATP-sensitive potassium channels; cardiovascular pathology; calcium homeostasis.

For citation: Kozhevnikova L.M. Sukhanova I.F. [Pathophysiological role of large-conductance, calcium-activated potassium channels (BK_{Ca}) and inward-rectifier channels (Kir) in the regulation of the cardiovascular system]. *Patogenez [Pathogenesis]*. 2023; 21(1): 4-15. (in Russian).

DOI: 10.25557/2310-0435.2023.01.4-15

For correspondence: Kozhevnikova Lyubov' Mikhailovna, e-mail: lubovmih@yandex.ru

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The work was a part of the State Assignment # FGFU-2022-0008

Accepted: 17.01.2023

Введение

Частота сердечно-сосудистых заболеваний и инсультов значительно возрастает у пожилых людей, что приводит к их инвалидизации и преждевременной смертности. В основе возникновения данной патологии лежат нарушения механизмов регуляции тонуса артерий и сократительной активности кардиомиоцитов. Важную роль в регуляции кровотока в тканях и органах играют калиевые каналы. Расположенные на мембранах клеток, эндоплазматического ретикулума и митохондрий, они участвуют в обеспечении внутриклеточного кальциевого гомеостаза, доминантно определяющего сократительную активность гладкомышечных клеток (ГМК) сосудов и кардиомиоцитов, и таким образом вносят большой вклад в регуляцию функции сосудов и сердца в условиях нормы. В настоящее время достигнут прогресс в понимании биофизики, клеточной биологии, физиологии и фармакологии потенциалзависимых K^+ -каналов, Ca^{2+} - и потенциалзависимых каналов большой проводимости ($ВК_{Ca}$), внутреннего выпрямления (Kir), АТФ-чувствительных каналов ($К_{ATP}$) и каналов, имеющих две порообразующие петли ($К_{DP}$ каналы). Вместе с тем до сих пор нет четких представлений о причастности калиевых каналов к развитию сердечно-сосудистых и возраст-ассоциированных заболеваний, а имеющиеся немногочисленные данные носят противоречивый характер. Также остаются неизвестными особенности функционирования калиевых каналов в стареющих сосудах и миокарде. В данном кратком обзоре мы представляем данные о структуре, механизмах модуляции эндогенными сигнальными молекулами $ВК_{Ca}$ и представителей большого семейства Kir каналов – классических Kir и АТФ-чувствительных каналов. Будет рассмотрена их роль в регуляции сократимости сосудов и миокарда, а также описаны функциональные изменения, которые способствуют или вызывают патофизиологические состояния.

Кальций- и потенциалзависимые K^+ -каналы большой проводимости ($ВК_{Ca}$)

Ca^{2+} -активируемые каналы большой проводимости K^+ , также известные как каналы Maxi-K, Slo1 или $ВК_{Ca}$, повсеместно экспрессируются в возбудимых и невозбудимых клетках. Они локализируются на цитоплазматической мембране и на мембранах внутриклеточных органелл, таких как эндоплазматический ретикулум, митохондрии, ядра и лизосомы. Эти каналы характеризуются высокой K^+ -селективностью, большой канальной проводимостью и способностью к активации двумя различными физиологическими стимулами: деполяризацией мембраны и локальным увеличением внутриклеточной концентрации Ca^{2+} [1]. Ток K^+ через $ВК_{Ca}$ на порядок выше, чем у других K^+ -каналов. Стимуляция $ВК_{Ca}$ -каналов сопровождается быстрым оттоком K^+ и гиперполяризацией мембраны, что является важнейшим физи-

ологическим механизмом для модуляции возбудимости мембран и внутриклеточного гомеостаза Ca^{2+} .

$ВК_{Ca}$ -каналы представляют собой тетрамеры порообразующих α -субъединиц или белков Slo1, кодируемых одним геном *KCNMA1* у млекопитающих. Каждая α -субъединица состоит из 7 трансмембранных доменов (S0-S6), при этом S4 рассматривается как консервативный положительно заряженный домен, который действует как датчик напряжения (рис. 1). Порообразующий домен состоит из трансмембранных S5 и S6 сегментов, который образует центр $ВК_{Ca}$ канала и действует как селективный фильтр для K^+ . Кроме того, α -субъединица содержит С-концевую цитозольную область с четырьмя дополнительными гидрофобными S7-S10 сегментами, содержащими два домена – RCK1 и RCK2. Каждый из доменов RCK содержит высокоаффинный сайт связывания Ca^{2+} и несколько регуляторных доменов для различных лигандов и двухвалентных катионов, включая Mg^{2+} [1, 2].

К настоящему времени охарактеризованы два основных семейства вспомогательных белков, регуляторные β - и γ -субъединицы $ВК_{Ca}$. В ГМК артерий β_1 -субъединица, по-видимому, является основной функционально вспомогательной субъединицей канала (рис. 1). Функциональная активность $ВК_{Ca}$ во многом зависит от трафика субъединиц канала. Связь β_1 -субъединицы с α -субъединицей, обычно в соотношении 1:1, повышает чувствительность канала к ионам кальция. Известно также, что β_1 -субъединица увеличивает чувствительность α -субъединицы к напряжению. Большинство α -субъединиц каналов $ВК_{Ca}$ находится в плазматической мембране, а β_1 -субъединицы расположены в Rab11A-позитивных рециклирующих эндосомах. Однако они могут быстро перемещаться к плазматической мембране и взаимодействовать с α -субъединицами [3, 4]. Увеличение содержания поверхностных β_1 -субъединиц активирует $ВК_{Ca}$ -каналы, тогда как их снижение – ингибирует $ВК_{Ca}$, вызывая соответствующие изменения тонуса сосудов. Трафик белков Slo1 к плазмалемме осуществляется другими Rab4A-позитивными рециклирующими эндосомами.

$ВК_{Ca}$ -каналы и миогенный тонус

Связывание Ca^{2+} способствует открытию канала $ВК_{Ca}$ независимо от потенциал-чувствительного сенсора канала. При этом связывание Ca^{2+} и активация датчика напряжения действуют почти независимо друг от друга, усиливая открытие каналов [1, 5]. С повышением внутриклеточной концентрации Ca^{2+} в ГМК сосудов возрастает активность $ВК_{Ca}$ -каналов и, как следствие, выход ионов K^+ из клетки. Этот процесс представляет собой механизм отрицательной обратной связи, обеспечивающий противодействие почти всегда частично суженному состоянию резистивных артерий, проявляющемуся в физиологических условиях. В частности, высоко локализованные процессы выброса Ca^{2+} во внутриклеточное пространство из саркоплазматического ретикулума, из-

вестные как Ca^{2+} искры (спарки), запускаемые одновременным открытием ряда рианодинчувствительных каналов (RyR), приводят к локальному повышению уровня Ca^{2+} (10–100 мкМ). Ca^{2+} искры индуцируют активацию несколько соседних VK_{Ca} -каналов, что приводит к так называемым спонтанным переходным внешним токам (spontaneous transient outward currents, STOCs) и гиперполяризации мембраны ГМК [2, 6].

Пространственное взаимодействие между VK_{Ca} -каналами и потенциалзависимыми кальциевыми каналами (VGCC), по-видимому, также имеет решающее значение для активации VK_{Ca} -каналов при низком мембранном напряжении [2, 7, 8]. Вместе с тем остается неясным, какую роль играют VK_{Ca} -каналы в поддержании миогенного тонуса сосудов в состоянии покоя. Эти данные ещё раз подтверждают предположение о том, что существуют региональные различия в механизмах, контролирующих активность VK_{Ca} .

Благодаря большому количеству сплайс-вариантов и множеству комбинаций, в которые могут собираться VK_{Ca} -каналы, функциональное разнообразие этих каналов подчинено обеспечению жизнедеятельности клеток, в которых они экспрессируются. Так, во взрослых кардиомиоцитах VK_{Ca} -каналы располагаются не в плазматической мембране, а во внутренней митохондриальной мембране кардиомиоцитов (ИММ) [9]. Активность $\text{mitoVK}_{\text{Ca}}$ каналов увеличивает проводимость K^+ и улучшает дыхательную функцию митохондрий за счет снижения продукции активных форм

кислорода (АФК) и чрезмерного внутримитохондриального накопления Ca^{2+} , что играет важную роль в защите сердца от повреждающего действия ишемии/реперфузии. Механизм, участвующий в кардиопротекции, связан именно с модуляцией митохондриальных функций, таких как регуляция уровней митохондриального кальция, активных форм кислорода и мембранного потенциала [10, 11].

Механизмы активации VK_{Ca} -каналов

Активность VK_{Ca} -каналов модулируется эндогенными сигнальными молекулами, а также паракринными и эндокринными медиаторами. Ведущая роль в регуляции VK_{Ca} отводится вазоконстрикторным и вазодилаторным соединениям.

Вазоконстрикторы, взаимодействующие с Gq-белком, приводят к активации протеинкиназы С (РКС), которая ингибирует VK_{Ca} -каналы. Функциональное значение этого процесса изучено недостаточно [12]. Предполагают, что закрытие VK_{Ca} каналов способствует индуцированному сужению сосудов системных артерий. Ингибирование VK_{Ca} -каналов усиливает действие вазоконстрикторов при отсутствии влияния на базальный тонус. Кроме того, показано, что ангиотензин II стимулирует РКС-зависимую интернализацию и деградацию VK_{Ca} -каналов, что приводит к снижению тока ионов K^+ через VK_{Ca} , обеспечивая дополнительный механизм АПГ-индуцированного сужения сосудов [13].

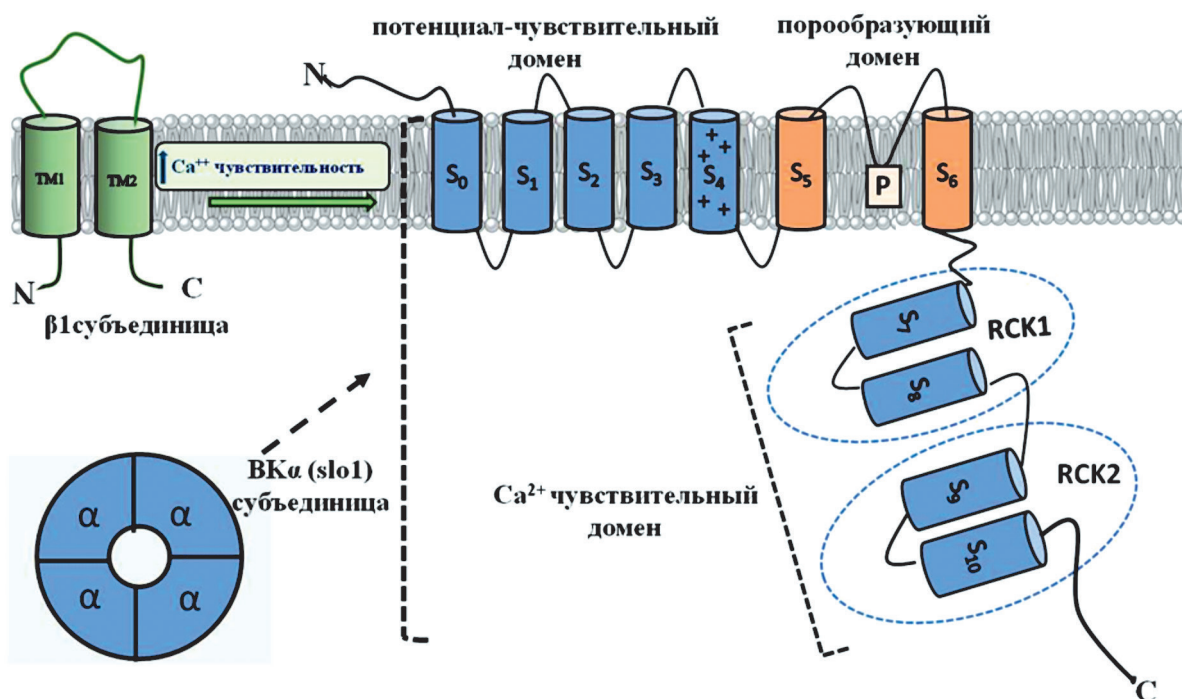


Рис. 1. Принципиальная схема общей структуры канала VK_{Ca} . Каналы VK_{Ca} представляют собой тетрамеры порообразующих α -субъединиц канала. Каждая субъединица α (Slo1) содержит 3 основных домена: потенциалчувствительный домен (S0–S4), порообразующий домен (S5–S6) и C-концевую цитозольную область, которая функционирует как Ca^{2+} -чувствительный домен (S7–S10). Сенсорный к Ca^{2+} домен состоит из двух неидентичных доменов (RCK1 и RCK2) с сайтами связывания Ca^{2+} .

В других исследованиях, напротив, показано, что вазоконстрикторы, такие как вазопрессин, эндотелин-1 и гистамин увеличивают активность VK_{Ca} каналов ГМК сосудов [2, 12]. Согласно существующей гипотезе, активация РКС может вызвать некоторое ингибирование каналов, однако вызванное вазоконстрикторами увеличение внутриклеточного Ca^{2+} , а также деполяризация мембраны остаются достаточными для активации большого количества VK_{Ca} -каналов, чтобы ограничить степень деполяризации мембраны. Это свидетельствует о важной роли VK_{Ca} -каналов в реализации механизма отрицательной обратной связи в ответ на действие вазоконстрикторов и повышение внутрисосудистого давления.

Как и в случае с вазоконстрикторами, роль VK_{Ca} -каналов в механизме действия *вазодилаторов* остается спорной. Сосудорасширяющие агонисты, действующие на Gs-белок (изопротеренол, аденозин, простаглицин, CGRP и др), стимулируют образование циклического аденозинмонофосфата (цАМФ, сАМР), активацию протеинкиназы А (РКА) и ЕРАС (exchange protein directly activated by сАМР), что приводит к фосфорилированию α -субъединицы каналов VK_{Ca} и их активации. Показано, что агонист ЕРАС 8-рСРТ-2'-О-Ме-сАМР увеличивает частоту искр Ca^{2+} и связанных с VK_{Ca} STOCs, что приводит к гиперполяризации и релаксации клеточной мембраны ГМК сосудов [14]. Вазорелаксанты, действующие через цАМФ, также могут активировать каналы VK_{Ca} , увеличивая субсарколеммальные концентрации Ca^{2+} и частоту искр Ca^{2+} путем РКА-зависимого фосфорилирования фосфоламбана и, как следствие, увеличения активности Ca^{2+} -АТФазы сарко/эндоплазматического ретикулума (SERCA) и повышения запасов Ca^{2+} в ретикулуме [15]. Кроме того, они также могут увеличить транспортировку β_1 субъединиц к плазматической мембране, динамически увеличивая ассоциацию этих вспомогательных белков с α -субъединицами, что повышает чувствительность VK_{Ca} -каналов к Ca^{2+} [16].

Вазодилаторы, передающие сигналы через сGMP-РКГ, также активируют VK_{Ca} каналы. Установлено, что сGMP (циклический гуанозинмонофосфат) может активировать каналы как напрямую, так и опосредованно через сGMP-зависимую активацию РКГ (протеинкиназа G). Показано, что NO и доноры NO активируют каналы VK_{Ca} через сGMP-РКГ-зависимые механизмы. NO-индуцированная активация РКГ приводит к увеличению активности Rab11A, быстрому переносу β_1 субъединицы на цитоплазматическую мембрану и повышению активности VK_{Ca} . NO также модулирует частоту Ca^{2+} искр, влияющих на активность VK_{Ca} -каналов [1-4].

Однако имеются данные о том, что эндотелиальный NO, напротив, ингибирует релаксацию коронарной артерии свиньи в ответ на натрийуретический пептид посредством десенсibilизации VK_{Ca} -каналов [12]. Кроме того, имеются данные об отсутствии активирующего влияния NO на VK_{Ca} каналы: NO не вызывал гиперполяризацию ГМК в среднемозговой или базилярной артериях кролика [17, 18]. Оксид азота гиперполяризует

ГМК в брыжеечных артериях крысы, но эту гиперполяризацию ингибирует блокатор K_{ATP} -каналов, глибенкламид [19]. Таким образом, роль VK_{Ca} -каналов в механизмах NO-зависимой вазодилатации во многом определяется видовыми и региональными различиями.

VK_{Ca} каналы модулируются также множеством *других сигнальных молекул*, таких как H_2O_2 , H_2S и CO, двухвалентными катионами Cd^{2+} , Ba^{2+} , Mn^{2+} , Co^{2+} или Ni^{2+} с относительно низкой селективностью по сравнению с Ca^{2+} [20]. Продемонстрировано стимулирующее действие хронической гипоксии на активность VK_{Ca} -каналов. Противоположные эффекты на функцию VK_{Ca} -каналов оказывает окислительный стресс.

Патофизиологическая роль VK_{Ca} -каналов

Несмотря на многочисленные исследования роли VK_{Ca} каналов в регуляции системного и местного кровотока, до настоящего времени нет четкого представления об их вкладе в развитие сердечно-сосудистой патологии, а имеющиеся данные носят противоречивый характер.

Гипертензия. Изменения экспрессии субъединиц и общей функции канала VK_{Ca} варьируются в зависимости от модели гипертензии, типа сосуда и/или методических подходов. При гипертонии изменения активности и экспрессии каналов VK_{Ca} в резистентных артериях и артериолах могут иметь различную направленность. Показано, что ингибирование VK_{Ca} каналов вызывает более выраженное сокращение ГМК сосудов гипертензивных животных по сравнению с нормотензивными. Увеличение активности VK_{Ca} -каналов, по-видимому, связано с повышением плотности тока ионов через каналы и экспрессии белков VK_{Ca} . Эти изменения могут быть проявлением реакции отрицательной обратной связи в ответ на увеличение реактивности сосудов, наблюдаемой при артериальной гипертензии [21]. Напротив, токи VK_{Ca} -каналов снижаются при уменьшении экспрессии α -субъединицы VK_{Ca} -каналов в брыжеечных артериях крыс с гипертензией, индуцированной метиловым эфиром L-нитроаргина [22]. В мышинной модели гипертензии, связанной с повышением уровня альдостерона, дисфункция коронарной артерии включает снижение экспрессии и активности VK_{Ca} -каналов в ГМК [23]. Также снижена экспрессия α и β_1 субъединиц VK_{Ca} каналов и их функциональная активность в ГМК брыжеечной артерии у спонтанно гипертензивных мышей [24]. Причина этих различий в экспрессии и функции каналов VK_{Ca} при гипертензии пока неизвестна.

VK_{Ca} -каналы и старение. Старение является доминирующим фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, которые остаются основной причиной смерти во многих странах. Известно, что с возрастом из-за повышенного тонуса артерий снижается мозговой кровоток и значительно возрастает частота инсультов. При изучении участия VK_{Ca} в процессах старения сосудов установлено, что при старении мозга в миоцитах мозговой артерии крыс сохраняется нормальная экспрессия VK_{Ca} , плотность тока ионов, кинетика и чувствительность ка-

налов к Ca^{2+} , а также к соединениям, активирующим их открытие [25], в то время как в стареющих коронарных артериях, напротив, снижается экспрессия каналов [4, 26]. При старении снижается чувствительность VK_{Ca} брыжеечной артерии к Ca^{2+} /напряжению. Падает экспрессия этих каналов, причем в большей степени подавляется экспрессия $\beta 1$ -субъединицы [27]. Эти данные свидетельствуют о том, с возрастом снижается способность канала VK_{Ca} регулировать тонус брыжеечных артерий, что может быть частично опосредовано непараллельным подавлением экспрессии α - и $\beta 1$ -субъединиц.

Экспрессия $\beta 1$ субъединиц также снижается в артериолах сетчатки инсулинорезистентных крыс. Полагают, что снижение функции VK -каналов причастно к развитию диабетической ретинопатии за счет усиления сужения сосудов сетчатки с возможным снижением местного кровотока [28].

Калиевые каналы внутреннего выпрямления (Kir)

Ионные каналы, через которые положительные ионы легко проходят внутрь клетки, но не наружу (из клетки) относят к каналам внутреннего выпрямления. Считается, что ток ионов внутрь клетки может играть важную роль в регуляции клеточной активности, помогая стабилизировать мембранный потенциал покоя. При мембранном потенциале, более отрицательном, чем равновесный потенциал для K^+ , калиевые каналы внутреннего выпрямления поддерживают ток положительно заряженных ионов калия внутрь клетки, заставляя мембранный потенциал вернуться к потенциалу покоя. Однако при потенциале на мембране боль-

ше, чем равновесный потенциал для калия, положительные ионы проходят через каналы внутреннего выпрямления лишь в малых количествах. Таким образом, клетка с большим количеством Kir-каналов сохраняет мембранный потенциал близким к равновесному потенциалу для ионов калия и не проявляет спонтанной электрической активности [29]. Некоторые каналы внутреннего выпрямления, иногда называемые «слабыми внутренними выпрямителями», пропускают слабый входящий ток калия при потенциалах на мембране более положительных, чем равновесный потенциал для ионов калия. В настоящее время идентифицированы семь подсемейств калиевых каналов внутреннего выпрямления в клетках разных тканей животных различных видов.

Каналы Kir состоят из тетрамера порообразующих α -субъединиц. Каждая α -субъединица имеет два трансмембранных домена (M1 и M2, рис. 2) с внутриклеточными C- и N-концами. Трансмембранные домены связаны P-петлей, которая вместе с M2 образует ионопроводящую пору и содержит K^+ -селективный фильтр канала Kir [29].

Каналы семейства Kir2.x конститутивно активны и демонстрируют сильную способность к входящему внутреннему выпрямлению. Показано, что субъединицы Kir2.x могут образовывать функциональные гетеротетрамеры как *in vitro*, так и *in vivo* [30, 31]. Для активации всех видов Kir каналов необходим фосфатидилинозитол-4,5-дифосфат (PIP_2). Поэтому калиевые каналы внутреннего выпрямления можно рассматривать как лиганд-зависимые ионные каналы. PIP_2 активирует Kir каналы посредством взаимодействия с положительно заряженными остатками в M2 домене и с цитоплазматическими концами каналов. Таким образом,

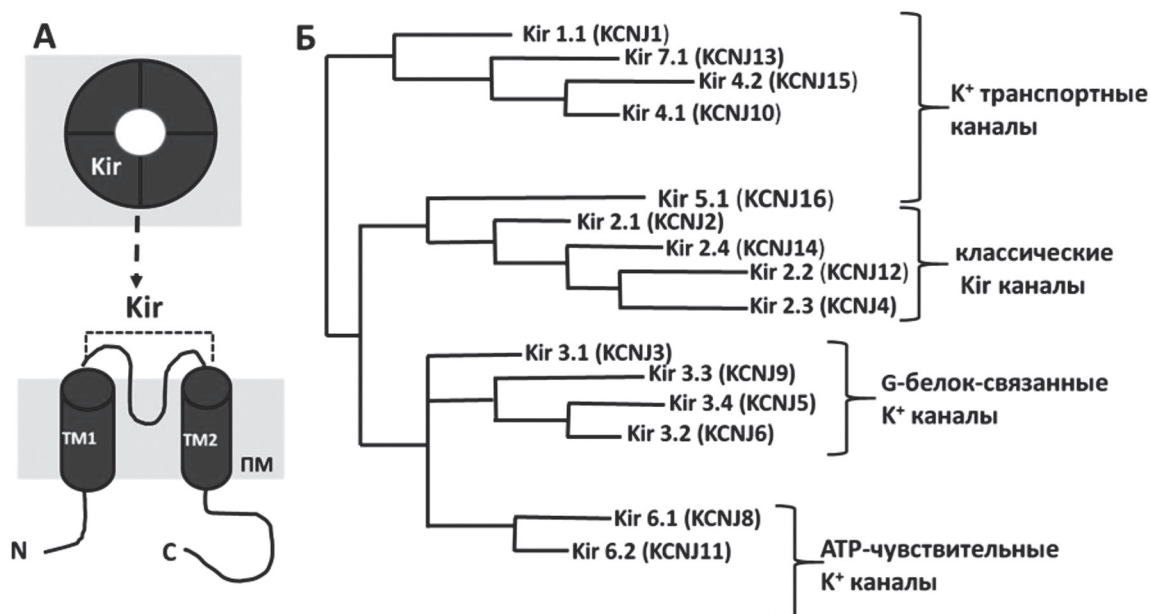


Рис. 2. Базовая структура и филогенетическое древо Kir каналов. А: первичная структура субъединицы канала Kir (слева). Каждая субъединица Kir содержит две трансмембранные (TM1 и TM2) области, порообразующую петлю и цитозольные N- и C-концы. Б: филогенетическое древо известных субъединиц каналов Kir у человека, которые разделены на четыре функциональные группы.

агонисты, действующие на Gq/11-связанные рецепторы, потенциально могут ингибировать функцию Kir каналов за счет стимуляции PLC β и последующего гидролиза PIP $_2$ до IP $_3$ и диацилглицерина (DAG). Сродство Kir 2.1 к связыванию PIP $_2$ достаточно велико, поэтому локальное истощение PIP $_2$ (под действием фосфолипаз) не мешает их активации PIP $_2$. Напротив, Kir 2.2 и 2.3 имеют более низкое сродство к PIP $_2$, что делает их более чувствительными к регуляции путем локального гидролиза PIP $_2$ [12]. Это позволяет предполагать, что рецепторы, связанные с Gq/11 белками, могут модулировать функцию Kir 2.2 каналов в ГМК резистивных сосудов.

Kir каналы и кровеносные сосуды

Показано, что токи через Kir каналы вносят вклад в мембранный потенциал покоя и тонус ГМК резистентных артерий и артериол нескольких сосудистых бассейнов. Однако данные о механизмах, с помощью которых реализуется вклад этих каналов в поддержание миогенного тонуса довольно противоречивы и предположительно связаны с региональными и/или видовыми различиями функции Kir каналов в артериях сопротивления и артериолах. В ГМК резистивных сосудов Kir каналы открыты в состоянии покоя.

Вазоконстрикторы, действующие через GqPCR, активируют сигнальный каскад PLC β -DAG-PKC, что приводит к ингибированию Kir каналов ГМК сосудов, способствуя таким образом вазоконстрикторной деполаризации ГМК. Кроме того, Src-тирозинкиназы, независимо от PKC, также оказывают ингибирующее действие на Kir 2-содержащие каналы [29].

Вазодилататоры, действующие через GsPCR, стимулируют AC, увеличивают продукцию цАМФ и активацию PKA, что приводит к активации Kir каналов. Точно так же NO, действуя через sGC, увеличивает выработку cGMP и активацию протеинкиназы G, которая активирует Kir каналы. Повышение активности Kir каналов сопровождается гиперполяризацией мембраны и вазодилатацией. Однако следует также отметить, что основным стимулом для активации Kir каналов в ГМК является гиперполяризация, вызванная активацией других K $^+$ -каналов или закрытием каналов, проводящих Na $^+$, Ca $^{2+}$ или Cl $^-$ и/или увеличением внеклеточной концентрации K $^+$ [32-34].

Патофизиологическая роль Kir-каналов в развитии *гипертонии* до сих пор точно не установлена. В экспериментах на различных моделях артериальной гипертонии продемонстрировано как снижение, так и повышение функции Kir каналов [12, 29]. Это может указывать на существование региональных различий во влиянии гипертонии на экспрессию и функцию Kir каналов в сосудистом русле.

Kir каналы и сердце

Классические Kir2 каналы экспрессируются в сердечных миоцитах, включая волокна Пуркинье, а также в тканях желудочков и предсердий, но не в узловых

клетках [35, 36]. Полагают, что в сердце потоки K $^+$ через Kir2 каналы (IK1) генерируются главным образом гетеромерными каналами Kir2.1/2.2. Роль этих каналов в нормальном функционировании сердца велика. IK1 участвуют в определении формы сердечного потенциала действия, а именно: 1) установка потенциала покоя, 2) разрешение фазы плато и 3) индукция быстрых конечных стадий реполяризации.

Любые нарушения функции и аномалии генов Kir2 каналов приводят к серьезным изменениям в работе сердца. Синдром короткого интервала Q-T представляет собой новый клинический критерий, связанный с высокой частотой внезапной сердечной смерти, обмороков и/или мерцательной аритмии даже среди молодых пациентов и новорожденных [37]. Генетический анализ, проведенный у пациентов из семьи с этим синдромом, обнаружил мутацию в гене KCNJ2 канала Kir2.1. Электрофизиологический анализ трансфицированных клеток яичника китайского хомяка (CHO) показал, что вышеупомянутый мутантный вариант белка Kir2.1 проявлял больший ток наружу. Предполагают, что аномалия, вызванная этой мутацией Kir2.1, вызывает резкое увеличение скорости конечной реполяризации желудочкового потенциала действия и укорачивает его продолжительность [38]. Недавнее исследование выявило еще одну аномалию гена Kir2.1, вызывающую заболевание сердца – синдром удлиненного интервала QT или синдром Андерсена, обусловленный дефектом гена KCNJ2, который локализуется на 17-й хромосоме. Эта патология характеризуется синкопальными состояниями и высоким риском внезапной смерти вследствие развития полиморфной желудочковой тахикардии.

АТФ чувствительные калиевые каналы (K $_{ATP}$)

Впервые K $_{ATP}$ были описаны почти 25 лет назад, однако только в последние годы стали появляться данные о физиологической и патофизиологической роли этих каналов и механизмах их регуляции в различных тканях [39]. Эти K $^+$ -каналы получили свое название из-за зависимости их активности от величины внутриклеточной концентрации АТФ. Установлено, что K $_{ATP}$ каналы экспрессируются повсеместно и выполняют разные функции в различных типах клеток. K $_{ATP}$ каналы саркоплазмалеммы представляют собой гетерооктамерные комплексы, которые состоят из двух членов подсемейства Kir6 (Kir6.1 и/или Kir6.2) и двух членов семейства рецепторов сульфонилмочевины (SUR1 и/или SUR2). Разнообразие подтипов K $_{ATP}$ каналов частично является результатом их сборки из определенных комбинаций различных субъединиц Kir6.x и SURx или сплайсинговых вариантов этих субъединиц. Kir6.x является поробразующей, а SURx – регуляторной субъединицами K $_{ATP}$ -каналов [40, 41] (**рис. 3**). Известно, что АТФ блокирует канал путем прямого связывания с внутриклеточными доменами Kir6.x (Kir6.1 или Kir6.2), которые имеют две трансмембранные области (M1 и M2) с внутриклеточным N и C концами (**рис. 3**). SURx субъеди-

ница имеет 17 трансмембранных областей, объединенных в 3 домена: TMD0, TMD1 и TMD2. Между TMD1 и TMD2 доменами существует внутриклеточная складка связывания нуклеотидов (NBF1) с сайтами Walker A и Walker B. Вторая внутриклеточная складка, связывающая нуклеотиды (NBF2), существует в С-концевой области белка. Нуклеотиды в комплексе с Mg^{2+} регулируют активность канала путем взаимодействия с внутриклеточными сайтами связывания нуклеотидов (NBF1 и NBF2) на SURx субъединице. Считается, что NBF1 связывает и гидролизует MgATP, тогда как MgADP связывается преимущественно с NBF2 для стимуляции активности канала.

Активность канала ингибируется внутриклеточным АТФ. В присутствии MgATP АДФ стимулирует открытие K_{ATP} -канала, то есть канал регулируется соотношением АДФ/АТФ. Даже небольшое снижение уровня АТФ во время метаболического стресса приводит к увеличению уровня АМФ, что может косвенно дополнительно стимулировать открытие K_{ATP} -каналов за счет действия АМФ-активируемой протеинкиназы (АМПК) и аденилаткиназы [39, 40]. Прямая зависимость активности K_{ATP} каналов от уровня адениновых нуклеотидов указывает на важнейшую роль этих каналов в качестве связывающего звена между клеточным метаболизмом и возбудимостью мембран. В модельных экспериментах показано, что PIP_2 оказывает прямое влияние на активность канала в результате конкуренции между АТФ и PIP_2 за сайты связывания на субъединицах Kir6.2 [41-43]. Вместе с тем пока не ясно, реализуется ли этот способ регуляции активности каналов в физиологических условиях. Установлено, что стимуляция α -адренорецепторов ингибирует K_{ATP} -каналы кардиомиоцитов желудочков за счет снижения уровня мембранного PIP_2 [44].

Свойства K_{ATP} каналов в сосудах. В ГМК сосудов преимущественно экспрессируются субъединицы Kir 6.1 [45]. Вместе с тем в ГМК K_{ATP} -каналы могут существовать в виде гетеромультимерных комплексов Kir 6.1 и Kir 6.2 [46]. В ГМК сосудов экспрессируют рецепторы сульфонилмочевины SUR2, которые имеют 68% гомологию с SUR1. Существует два сплайсинговых варианта SUR2 (SUR2A и SUR2B). ГМК экспрессируют изоформу SUR2B этих рецепторов [47].

Индуцированная *вазоконстрикторами* активация РКС ингибирует каналы K_{ATP} не только за счет влияния на процесс стробирования канала, но и путем усиления их интернализации [48]. Показано, что РКС снижает рециркуляцию Kir 6.2-содержащего K_{ATP} -канала и усиливает процесс его разрушения в лизосомах. Предполагается, что аналогичный процесс РКС-зависимой интернализации K_{ATP} -каналов происходит и с каналами, содержащими субъединицы Kir 6.1 [49].

Повышение внутриклеточного Ca^{2+} , вызванное *вазоконстрикторами*, также способствует подавлению активности K_{ATP} -каналов через кальциневрин (protein phosphatase-2B, PP2B) путем их дефосфорилирования [50]. Таким образом, K_{ATP} -канал подвержены значительной гормональной регуляции путем прямого влияния на процесс фосфорилирования субъединиц.

Показано, что K_{ATP} -каналы вовлечены в механизм действия *сосудорасширяющих* средств. Как и в случае с классическими Kir каналами, K_{ATP} -каналы регулируются посредством двух сигнальных каскадов: сАМР-РКА-сигнального каскада и NO-сGMP-РКГ-сигнального каскада. РКА-зависимое фосфорилирование Kir 6.1 и SUR2B субъединиц K_{ATP} -каналов сосудов с последующей их активацией лежит в основе эффектов сосудорасширяющих средств [51-53].

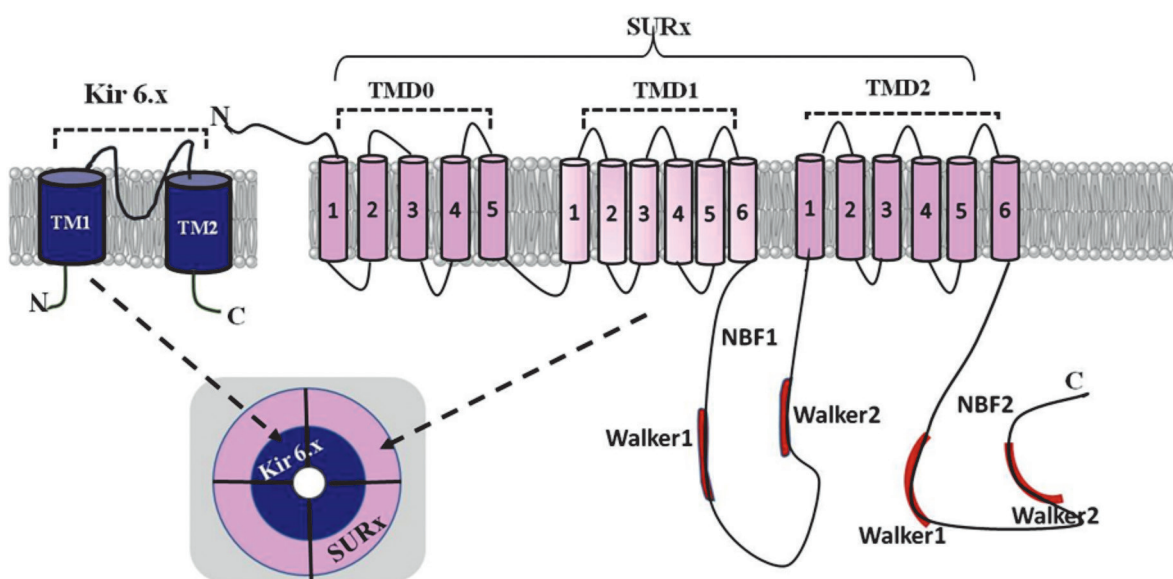


Рис. 3. Схематическое строение K_{ATP} канала.

Считается, что NO гиперполяризует ГМК в брыжеечных артериях посредством механизма, включающего sGMP и активацию K_{ATP} [12, 54]. Вместе с тем следует отметить, что механизм, с помощью которого NO активирует K_{ATP} -каналы в ГМК сосудов окончательно не выяснен.

K_{ATP} -каналы обладают свойствами K^+ каналов внутреннего выпрямления (Kir-каналы). Kir-каналы подразделяются на классы с сильными и слабыми свойствами внутреннего выпрямления. K_{ATP} -каналы относятся к последней группе. Имеются довольно противоречивые данные о роли K_{ATP} -каналов в регуляции местного притока крови к тканям и органам. В исследованиях на мышцах задних конечностей крыс показано, что нормальная функциональная гиперемия зависит от активности K_{ATP} -каналов [55]. В то время как в исследованиях на мышцах предплечья человека причастность K_{ATP} -каналов к увеличению кровотока после физической нагрузки не была выявлена. Вместе с тем следует иметь в виду, что используемая в исследованиях на людях доза ингибитора K_{ATP} -каналов глибенкламида намного ниже, чем в исследованиях на животных. У различных видов животных и у человека продемонстрирована вовлеченность K_{ATP} -каналов в развитие гиперемии коронарных артерий, вызванное физической нагрузкой или кардиостимуляцией [56, 57]. В то же время имеются данные и об отсутствии влияния K_{ATP} -каналов на развитие функциональной гиперемии в коронарном русле.

Доказана причастность K_{ATP} -каналов к ауторегуляции кровотока в таких органах, как мозг и сердце [58, 59]. В ауторегуляции кровотока участвуют каналы ГМК и эндотелиальных клеток (ЭК) сосудов. K_{ATP} -каналы в ГМК регулируют мембранный потенциал и сокращение ГМК. Открытие K_{ATP} в ГМК предотвращает сужение сосудов или вызывает их дилатацию. K_{ATP} -каналы, локализованные в ЭК, вносят дополнительный вклад в расширение сосудов. В ЭК сосудов химические трансмиттеры, напряжение сдвига и гипоксия могут повышать концентрацию Ca^{2+} , что приводит к стимуляции секреции вазоактивных факторов за счет активации NO-синтазы и фосфолипазы A2, а также к ингибированию синтеза эндотелина-1 (ET-1) по принципу обратной связи. Все эти K_{ATP} -индуцированные процессы способствуют дилатации сосудов [12, 39].

На экспериментальных моделях *артериальной гипертонии* выявлено нарушение функции K_{ATP} -каналов. В частности, показано снижение величины релаксации сосудов, вызванная агонистами K_{ATP} -каналов: аорты крыс с DOCA-солевой гипертонией, брыжеечных артерий у спонтанно гипертензивных крыс (SHR) и крыс с гипертонией, индуцированной L-NAME, базилярной артерии мышей с хронической гипертонией и брыжеечных артерий мышей с эссенциальной гипертонией. В артериях мышей с эссенциальной гипертонией снижены экспрессия Kir 6.1, SUR2B и токи по каналам K_{ATP} . Снижение токов через K_{ATP} -каналы отмечено и в артериях SHR крыс [12].

Вместе с тем, в ряде исследований на моделях гипертонии показано, что функция канала K_{ATP} либо не изменена, либо, напротив, усилена. Более того, в сосудах SHR крыс обнаружено значительное снижение экспрессии мРНК и белка для Kir 6.1 и SUR2B, но при этом не отмечалось снижения токов по K_{ATP} -каналам, и отсутствовала реакция на активатор этих каналов пинацидил [60, 61]. Все это свидетельствует о том, что до сих пор нет полного понимания о влиянии гипертонии на экспрессию и функцию K_{ATP} -каналов, как и их роли в формировании гипертензивного состояния.

Старение. В литературе мало данных о влиянии старения на экспрессию и функцию сосудистых K_{ATP} -каналов. Показано, что в ГМК экспрессия субъединиц K_{ATP} Kir6.1 и рецептора сульфонилмочевины (SUR2B) снижается в большей степени у 49-недельных SHR крыс, чем у 16-недельных SHR. Кроме того, кольца аорты 49-недельных SHR крыс показали более низкую реактивность по отношению к активатору K_{ATP} -каналов диазоксиду, чем 16-недельных SHR [61]. Это исследование предполагает, что с возрастом функциональная активность K_{ATP} -каналов значительно снижается при гипертонии и это, главным образом, обусловлено дополнительным возраст-ассоциированным подавлением экспрессии Kir6.1 и SUR2B субъединиц канала.

K_{ATP} -каналы в сердце. Свойства K_{ATP} -каналов в тканях сердца во многом совпадают со свойствами каналов, локализованных в сосудах. Внутриклеточный АТФ блокирует K_{ATP} -канал. Другие нуклеотиды также ингибируют активность K_{ATP} -канала, но их эффективность значительно ниже, чем АТФ. MgADP, напротив, стимулирует активность K_{ATP} канала.

Желудочковый K_{ATP} -канал состоит из Kir6.2/SUR2A субъединиц. В желудочковых миоцитах также определяется мРНК и белок Kir6.1 и SUR1 [62, 63]. В настоящее время недостаточно доказательств базального или спонтанного открытия K_{ATP} -каналов желудочковых миоцитов в покое. Предполагают, что желудочковые K_{ATP} -каналы открываются только в условиях метаболических нарушений. Последние данные, полученные в экспериментах на генетически модифицированных мышях, указывают на то, K_{ATP} -каналы в желудочке отвечают за важные физиологические функции, включая обеспечение толерантности к физическим нагрузкам и стрессам. Они также способствуют адаптации длительности потенциала действия, которая происходит в течение нескольких минут при изменении частоты сердечных сокращений [39].

В основе кардиопротекторного действия K_{ATP} -каналов при стрессе лежит защита кардиомиоцитов от перегрузки Ca^{2+} . K_{ATP} -каналы могут дополнительно защищать от стресса, сохраняя функцию митохондрий. Вызванное стрессом открытие сарколеммальных K_{ATP} может вызывать укорочение продолжительности потенциала действия. Более короткий потенциал действия может ограничивать поступление Ca^{2+} из внеклеточных источников и предотвращать

перегрузку Ca^{2+} , что, в свою очередь, может приводить к отрицательному инотропному эффекту, ограничению используемой кардиомиоцитами энергии и сохранению целостности митохондрий. Кроме того, митохондриальные K_{ATP} могут напрямую воздействовать на мембранный потенциал и регуляцию матриксного объема, усиливая синтез АТФ [39, 40].

Предсердные K_{ATP} -каналы по биофизическим характеристикам похожи на желудочковые. Показано, что сверхэкспрессия субъединиц Kir6 с доминантно-негативными мутациями приводит к подавлению токов через K_{ATP} -каналы в предсердии крысы [64]. Более того, K_{ATP} -каналы отсутствуют в предсердиях, выделенных у мышей Kir6.2-/- . Белок SUR1 преимущественно экспрессируется в предсердии и в меньшей степени в желудочке. Более того, ток через K_{ATP} -каналы практически отсутствует в предсердиях SUR-/- мышей, тогда как в желудочках он остается неизменным [65]. Субъединица SUR1 предсердных K_{ATP} -каналов, по-видимому, ответственна за их высокую чувствительность к активатору диазоксиду. Следует отметить, что данная ситуация может быть уникальной для грызунов. Различная чувствительность к диазоксиду в предсердиях и желудочках сердца собаки и человека менее заметна [66, 67].

Предсердные K_{ATP} -каналы, по-видимому, играют ту же роль, что и в миокарде желудочков. Полагают, что эти каналы принимают участие в защите от стрессовых реакций и в адаптации длительности потенциала действия к внезапному увеличению частоты сердечных сокращений. Имеются данные о причастности каналов K_{ATP} к высвобождению предсердного натрийуретического пептида (ANP) [39].

Молекулярный состав, функциональные и фармакологические свойства K_{ATP} -каналов проводящей системы сердца (cardiac conduction system, CCS) отличаются от желудочковых каналов. K_{ATP} -каналы миоцитов атриовентрикулярного (atrioventricular, AV), синоатриального (sinoatrial, SA) узлов и волокон Пуркинье обладают меньшей проводимостью, чем желудочковые [68–70]. Установлено, что уровень мРНК Kir6.1, Kir6.2 и SUR2 в сердце мышей значительно выше в миоцитах желудочка, чем в миоцитах SA- или AV-узлов [62]. В CCS экспрессия мРНК и белка Kir6.1 выше, чем Kir6.2 [70]. K_{ATP} -каналы CCS менее чувствительны к ингибирующему действию АТФ и более чувствительны к активирующему действию нуклеотидов [70]. Эти результаты свидетельствуют о том, что K_{ATP} -каналы CCS преимущественно открываются за счет изменения содержания внутриклеточных нуклеотидов. Данная особенность K_{ATP} -каналов проводящей системы, по-видимому, вносит существенный вклад в генерацию аритмий, вызванных ишемией. Показано, что блокирование K_{ATP} -каналов глибенкламидом или 5-HD снижает частоту аритмий, вызванных ишемией, или оказывает антифибрилляторный эффект за счет уменьшения продолжительности фибрилляции желудочков [71–73]. В то же время роль этих каналов в формировании этих

процессов неоднозначна. Замедление проводимости и AV- блокада, возникающая при гипоксии миокарда, также опосредованы K_{ATP} -каналами [70, 74]. Открытие канала, с одной стороны, может способствовать развитию аритмий и провоцировать фибрилляцию желудочков, с другой – оказывать защитный эффект путем ограничения развития постишемического инфаркта. В подавляющем большинстве исследований в экспериментах на разных видах животных показано, что каналоткрывающие соединения (КСО) оказывают выраженный антиишемический эффект, способствуя восстановлению сократительной функции миокарда во время постишемической реперфузии [39]. Антиишемические эффекты K_{ATP} -каналов направлены и на уменьшение повреждения тканей и зоны инфаркта. Уменьшение размеров инфаркта наблюдалось при применении различных КСО средств.

Активация K_{ATP} -каналов во время ишемии снижает уровень перегрузки Ca^{2+} , сохраняет целостность митохондрий и способствует сохранению энергии. Открытие K_{ATP} -каналов в коронарной сосудистой сети также может способствовать повышению кровотока в ишемизированные ткани и, таким образом, уменьшить повреждающие последствия ишемии. Все это свидетельствует о том, что K_{ATP} -каналы принимают непосредственное участие в процессах, направленных на восстановление/предотвращение сократительной дисфункции во время ишемии и реперфузии миокарда [75, 76].

Множество внутриклеточных событий и сигнальных каскадов потенциально могут влиять на синтез, трафик, функцию и деградацию K_{ATP} -каналов во время ишемии и ишемического прекодиционирования. Их роль активно изучается в настоящее время. Важная роль в регуляции K_{ATP} -каналов в кардиомиоцитах отводится сАМР-ЕРАС-опосредованной сигнализации. Другой важной сигнальной молекулой является РКС, которая совместно с АМПК и р38 активирует сердечные K_{ATP} -каналы [77]. Кроме того, Ca^{2+} -опосредованная активация РКС может вызывать интернализацию K_{ATP} каналов [78]. В конечном итоге активация K_{ATP} с помощью РКС или метаболических нарушений, таких как ишемия и/или гипоксия, приводит к сокращению продолжительности потенциала действия, уменьшению притока Ca^{2+} и снижению сократительной способности, что предотвращает перегрузку Ca^{2+} и сохранение АТФ. В заключение следует отметить, что если кардиопротекторная роль K_{ATP} каналов изучена относительно хорошо, то практически не установлена взаимосвязь между K_{ATP} -каналами и развитием сердечной недостаточности, а также не оценен их вклад в процессы старения сосудов и миокарда.

Заключение

Исследования последних десятилетий значительно расширили наши знания о функциональной активно-

сти и экспрессии ионных каналов в сосудах и миокарде. Однако широкий спектр фундаментальных вопросов остается до сих пор без ответов. В перспективе, большое значение будут иметь исследования, направленные на установление связи между тяжестью заболевания и дисфункцией этих ионных каналов. Это позволит в дальнейшем выявить мишени для фармакологических препаратов, направленных на коррекцию сердечно-сосудистых заболеваний.

Список литературы / References

1. Dopico A.M., Bukiya A.N., Jaggat J.H. Calcium- and voltage-gated BK channels in vascular smooth muscle. *Pflügers Arch.* 2018; 470(9): 1271–1289. DOI: 10.1007/s00424-018-2151-y
2. Sancho M., Kyle B.D. The Large-Conductance, Calcium-Activated Potassium Channel: A Big Key Regulator of Cell Physiology. *Front. Physiol.* 2021; 12: 750615. DOI: 10.3389/fphys.2021.750615
3. Guntur D., Olschewski H., Enyedi P., Csáki R., Olschewski A., Nagaraj C. Revisiting the Large-Conductance Calcium-Activated Potassium (BKCa) Channels in the Pulmonary Circulation. *Biomolecules.* 2021; 11(11): 1629. DOI: 10.3390/biom11111629
4. Nishimaru K., Eghbali M., Lu R., Marijic J., Stefani E., Toro L. Functional and molecular evidence of MaxiK channel beta1 subunit decrease with coronary artery ageing in the rat. *J. Physiol.* 2004; 559(Pt 3): 849–862. DOI: 10.1113/jphysiol.2004.068676
5. Horrigan F.T., Aldrich R.W. Coupling between voltage sensor activation, Ca²⁺ binding and channel opening in large conductance (BK) potassium channels. *J. Gen. Physiol.* 2002; 120(3): 267–305. DOI: 10.1085/jgp.20028605
6. Lifshitz L.M., Carmichael J.D., Lai F.A., Sorrentino V., Bellve K., Fogarty K.E., ZhuGe R. Spatial organization of RYRs and BK channels underlying the activation of STOCs by Ca(2+) sparks in airway myocytes. *J. Gen. Physiol.* 2011; 138: 195–209. DOI: 10.1085/jgp.201110626
7. Berkefeld H., Sailer C. A., Bildl W., Rohde V., Thumfart J., Eble S., Klugbauer N., Reisinger E., Bischofberger J., Oliver D., Knaus H., Schulte U., Fakler B. BKCa-Cav channel complexes mediate rapid and localized Ca²⁺-activated K⁺ signaling. *Science.* 2006; 314(5799): 615–620. DOI: 10.1126/science.1132915
8. Jackson W.F. Ion channels and the regulation of myogenic tone in peripheral arterioles. *Curr. Top Membr.* 2020; 85: 19–58. DOI: 10.1016/bs.ctm.2020.01.002
9. Balderas E., Zhang J., Stefani E., Toro L. Mitochondrial BKCa channel. *Front. Physiol.* 2015; 6: 104. DOI: 10.3389/fphys.2015.00104
10. Sztajn K., Singh H. BKCa Channels as Targets for Cardioprotection. *Antioxidants (Basel).* 2020; 9(8): 760. DOI: 10.3390/antiox9080760
11. Patel N.H., Johannesen J., Shah K., Goswami S.K., Patel N.J., Ponnalagu D., Kohut A.R., Singh H. Inhibition of BKCa negatively alters cardiovascular function. *Physiol. Rep.* 2018; 6(1): e13748. DOI: 10.14814/phy2.13748
12. Tykocki N.R., Boerman E.M., Jackson W.F. Smooth Muscle Ion Channels and Regulation of Vascular Tone in Resistance Arteries and Arterioles. *Compr. Physiol.* 2017; 7(2): 485–581. DOI: 10.1002/cphy.c160011
13. Leo M.D., Bulley S., Bannister J.P., Kuruvilla K.P., Narayanan D., Jaggat J. H. Angiotensin II stimulates internalization and degradation of arterial myocyte plasma membrane BK channels to induce vasoconstriction. *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.* 2015; 309(6): C392–C402. DOI: 10.1152/ajpcell.00127.2015
14. Roberts O.L., Kamishima T., Barrett-Jolley R., Quayle J.M., Dart C. Exchange protein activated by cAMP (Epac) induces vascular relaxation by activating Ca²⁺-sensitive K⁺ channels in rat mesenteric artery. *J. Physiol.* 2013; 591(20): 5107–5123. DOI: 10.1113/jphysiol.2013.262006
15. Wellman G.C., Santana L.F., Bonev A.D., Nelson M.T. Role of phospholamban in the modulation of arterial Ca(2+) sparks and Ca(2+)-activated K(+) channels by cAMP. *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.* 2001; 281(3): C1029–C1037. DOI: 10.1152/ajpcell.2001.281.3.C1029
16. Matsumoto T., Szasz T., Tostes R. C., Webb R. C. Impaired β-adrenoceptor-induced relaxation in small mesenteric arteries from DOCA-salt hypertensive rats is due to reduced K(Ca) channel activity. *Pharmacol. Res.* 2012; 65(5): 537–545. DOI: 10.1016/j.phrs.2012.02.004
17. Brayden J.E. Membrane hyperpolarization is a mechanism of endothelium-dependent cerebral vasodilation. *Am. J. Physiol.* 1990; 259: H668–H673. DOI: 10.1152/ajpheart.1990.259.3.H668
18. Plane F., Garland C.J. Differential effects of acetylcholine, nitric oxide and levcromakalim on smooth muscle membrane potential and tone in the rabbit basilar artery. *Br. J. Pharmacol.* 1993; 110(2): 651–656. DOI: 10.1111/j.1476-5381.1993.tb13861.x
19. Garland C.J., McPherson G.A. Evidence that nitric oxide does not mediate the hyperpolarization and relaxation to acetylcholine in the rat small mesenteric artery. *Br. J. Pharmacol.* 1992; 105(2): 429–435. DOI: 10.1111/j.1476-5381.1992.tb14270.x
20. Xia X. M., Zeng X., Lingle C. J. Multiple regulatory sites in large-conductance calcium-activated potassium channels. *Nature.* 2002; 418: 880–884. DOI: 10.1038/nature00956
21. Rusch N.J., Liu Y. Potassium channels in hypertension: homeostatic pathways to buffer arterial contraction. *J. Lab. Clin. Med.* 1997; 130(3): 245–251. DOI: 10.1016/s0022-2143(97)90018-4
22. Bratz I.N., Swafford A.N., Kanagy N.L., Dick G.M. Reduced functional expression of K(+) channels in vascular smooth muscle cells from rats made hypertensive with N(omega)-nitro-L-arginine. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2005; 289(3): H1284–H1290. DOI: 10.1152/ajpheart.01053.2004
23. Ambroisine M.L., Favre J., Oliviero P., Rodriguez C., Gao J., Thuillez C., Samuel J.L., Richard V., Delcayre C. Aldosterone-induced coronary dysfunction in transgenic mice involves the calcium-activated potassium (BKCa) channels of vascular smooth muscle cells. *Circulation.* 2007; 116(21): 2435–2443. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.722009
24. Moreno-Domínguez A., Ciudad P., Miguel-Velado E., López-López J.R., Pérez-García M.T. De novo expression of Kv6.3 contributes to changes in vascular smooth muscle cell excitability in a hypertensive mice strain. *J. Physiol.* 2009; 587(3): 625–640. DOI: 10.1113/jphysiol.2008.165217
25. Nishimaru K., Eghbali M., Stefani E., Toro L. Function and clustered expression of MaxiK channels in cerebral myocytes remain intact with aging. *Exp. Gerontol.* 2004; 39(5): 831–839. DOI: 10.1016/j.exger.2004.01.011
26. Marijic J., Li Q., Song M., Nishimaru K., Stefani E., Toro L. Decreased expression of voltageand Ca²⁺-activated K⁺ channels in coronary smooth muscle during aging. *Circ. Res.* 2001; 88: 210–216. DOI: 10.1161/01.res.88.2.210
27. Shi L., Liu X., Li N., Liu B., Liu Y. Aging decreases the contribution of MaxiK channel in regulating vascular tone in mesenteric artery by unparallel downregulation of α- and β1-subunit expression. *Mech. Ageing Dev.* 2013; 134(9): 416–425. DOI: 10.1016/j.mad.2013.09.001
28. Mori A., Suzuki S., Sakamoto K., Nakahara T., Ishii K. Vasodilation of retinal arterioles induced by activation of BKCa channels is attenuated in diabetic rats. *Eur. J. Pharmacol.* 2011; 669: 94–99. DOI: 10.1016/j.ejphar.07.042
29. Hibino H., Inanobe A., Furutani K., Murakami S., Findlay I., Kurachi Y. Inwardly rectifying potassium channels: their structure, function, and physiological roles. *Physiol. Rev.* 2010; 90(1): 291–366. DOI: 10.1152/physrev.00021.2009
30. Guo Y., Waldron G. J., Murrell-Lagnado R. A role for the middle C terminus of G-protein-activated inward rectifier potassium channels in regulating gating. *J. Biol. Chem.* 2002; 277(50): 48289–48294. DOI: 10.1074/jbc.M207987200
31. Schram G., Melnyk P., Pourrier M., Wang Z., Nattel S. Kir2.4 and Kir2.1 K(+) channel subunits co-assemble: a potential new contributor to inward rectifier current heterogeneity. *J. Physiol.* 2002; 544(2): 337–349. DOI: 10.1113/jphysiol.2002.026047
32. Du X., Zhang H., Lopes C., Mirshahi T., Rohacs T., Logothetis D.E. Characteristic interactions with phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate determine regulation of kir channels by diverse modulators. *J. Biol. Chem.* 2004; 279(36): 37271–37281. DOI: 10.1074/jbc.M403413200
33. Smith P.D., Brett S.E., Luykenaar K.D., Sandow S.L., Marrelli S.P., Vigmond E.J., Welsh D. G. KIR channels function as electrical amplifiers in rat vascular smooth muscle. *J. Physiol.* 2008; 586(4): 1147–1160. DOI: 10.1113/jphysiol.2007.145474
34. Longden T.A., Nelson M.T. Vascular inward rectifier K⁺ channels as external K⁺ sensors in the control of cerebral blood flow. *Microcirculation.* 2015; 22(3): 183–196. DOI: 10.1111/micc.12190

35. Raab-Graham K.F., Radeke C.M., Vandenberg C.A. Molecular cloning and expression of a human heart inward rectifier potassium channel. *Neuroreport*. 1994; 5(18): 2501–2505. DOI: 10.1097/00001756-199412000-00024
36. Liu G.X., Derst C., Schlichthörl G., Heinen S., Seeböhm G., Brüggemann A., Kummer W., Veh R.W., Daut J., Preisig-Müller R. Comparison of cloned Kir2 channels with native inward rectifier K⁺ channels from guinea-pig cardiomyocytes. *J. Physiol.* 2001; 532, Pt 1: 115–126. DOI: 10.1111/j.1469-7793.2001.0115g.x
37. Borggreffe M., Wolpert C., Antzelevitch C., Veltmann C., Giustetto C., Gaita F., Schimpf R. Short QT syndrome. Genotype-phenotype correlations. *J. Electrocardiol.* 2005; 38(4 Suppl): 75–80. DOI: 10.1016/j.jelectrocard.2005.06.009
38. Priori S.G., Cerrone M. Genetic arrhythmias. *Ital. Heart J.* 2005; 6(3): 241–248.
39. Foster M.N., Coetzee W.A. KATP Channels in the Cardiovascular System. *Physiol. Rev.* 2016; 96(1): 177–252. DOI: 10.1152/physrev.00003.2015
40. Tinker A., Aziz Q., Thomas A. The role of ATP-sensitive potassium channels in cellular function and protection in the cardiovascular system. *Br. J. Pharmacol.* 2014; 171(1): 12–23. DOI: 10.1111/bph.12407
41. MacGregor G.G., Dong K., Vanoye C.G., Tang L., Giebisch G., Hebert S.C. Nucleotides and phospholipids compete for binding to the C terminus of KATP channels. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2002; 99(5): 2726–2731. DOI: 10.1073/pnas.042688899
42. Cukras C.A., Jeliazkova I., Nichols C.G. Structural and functional determinants of conserved lipid interaction domains of inward rectifying Kir6.2 channels. *J. Gen. Physiol.* 2002; 119(6): 581–591. DOI: 10.1085/jgp.20028562
43. Haider S., Tarasov A.I., Craig T.J., Sansom M.S.P., Ashcroft F. M. Identification of the PIP₂-binding site on Kir6.2 by molecular modelling and functional analysis. *EMBO J.* 2007; 26(16): 3749–3759. DOI: 10.1038/sj.emboj.7601809
44. Haruna T., Yoshida H., Nakamura T. Y., Xie L. H., Otani H., Ni-nomiya T., Takano M., Coetzee W.A., Horie M. Alpha1-adrenoceptor-mediated breakdown of phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate inhibits pinacidil-activated ATP-sensitive K⁺ currents in rat ventricular myocytes. *Circ. Res.* 2002; 91(3): 232–239. DOI: 10.1161/01.res.0000029971.60214.49
45. Aziz Q., Thomas A.M., Gomes J., Ang R., Sones W.R., Li Y., Ng K.E., Gee L., Tinker A. The ATP-sensitive potassium channel subunit, Kir6.1, in vascular smooth muscle plays a major role in blood pressure control. *Hypertension*. 2014; 64(3): 523–529. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03116
46. Teramoto N., Zhu H.L., Shibata A., Aishima M., Walsh E.J., Nagao M., Cole W.C. ATP-sensitive K⁺ channels in pig urethral smooth muscle cells are heteromultimers of Kir6.1 and Kir6.2. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2009; 296(1): F107–F117. DOI: 10.1152/ajprenal.90440.2008
47. Adebisi A., McNally E. M., Jaggar J.H. Vasodilation induced by oxygen/glucose deprivation is attenuated in cerebral arteries of SUR2 null mice. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2011; 301(4): H1360–H1368. DOI: 10.1152/ajpheart.00406.2011
48. Jiao J., Garg V., Yang B., Elton T.S., Hu K. Protein kinase C-epsilon induces caveolin-dependent internalization of vascular adenosine 5'-triphosphate-sensitive K⁺ channels. *Hypertension*. 2008; 52(3): 499–506. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.110817
49. Manna P.T., Smith A.J., Taneja T.K., Howell G.J., Lippiat J.D., Sivaprasadarao A. Constitutive endocytic recycling and protein kinase C-mediated lysosomal degradation control K(ATP) channel surface density. *J. Biol. Chem.* 2010; 285(8): 5963–5973. DOI: 10.1074/jbc.M109.066902
50. Wilson A.J., Jabr R.I., Clapp L.H. Calcium modulation of vascular smooth muscle ATP-sensitive K(+) channels: role of protein phosphatase-2B. *Circ. Res.* 2000; 87(11): 1019–1025. DOI: 10.1161/01.res.87.11.1019
51. Quinn K.V., Giblin J.P., Tinker A. Multisite phosphorylation mechanism for protein kinase A activation of the smooth muscle ATP-sensitive K⁺ channel. *Circ. Res.* 2004; 94(10): 1359–1366. DOI: 10.1161/01.RES.0000128513.34817.c4
52. Shi Y., Wu Z., Cui N., Shi W., Yang Y., Zhang X., Rojas A., Ha B.T., Jiang C. PKA phosphorylation of SUR2B subunit underscores vascular KATP channel activation by beta-adrenergic receptors. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2007; 293(3): R1205–R1214. DOI: 10.1152/ajpregu.00337.2007
53. Shi Y., Chen X., Wu Z., Shi W., Yang Y., Cui N., Jiang C., Harrison R.W. cAMP-dependent protein kinase phosphorylation produces interdomain movement in SUR2B leading to activation of the vascular KATP channel. *J. Biol. Chem.* 2008; 283(12): 7523–7530. DOI: 10.1074/jbc.M709941200
54. Wu C.C., Chen S.J., Garland C.J. NO and KATP channels underlie endotoxin-induced smooth muscle hyperpolarization in rat mesenteric resistance arteries. *Br. J. Pharmacol.* 2004; 142(3): 479–484. DOI: 10.1038/sj.bjp.0705794
55. Holdsworth C.T., Copp S.W., Ferguson S.K., Sims G.E., Poole D.C., Musch T.I. Acute inhibition of ATP-sensitive K⁺ channels impairs skeletal muscle vascular control in rats during treadmill exercise. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2015; 308(11): H1434–H1442. DOI: 10.1152/ajpheart.00772.2014
56. Farouque H.M.O., Worthley S.G., Meredith I.T. Effect of ATP-sensitive potassium channel inhibition on coronary metabolic vasodilation in humans. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2004; 24(5): 905–910. DOI: 10.1161/01.ATV.0000125701.18648.48
57. Zhou X., Teng B., Tilley S., Ledent C., Mustafa S.J. Metabolic hyperemia requires ATP-sensitive K⁺ channels and H₂O₂ but not adenosine in isolated mouse hearts. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2014; 307(7): H1046–H1055. DOI: 10.1152/ajpheart.00421.2014
58. Lee W.S., Kwon Y.J., Yu S.S., Rhim B.Y., Hong K.W. Disturbances in autoregulatory responses of rat pial arteries by sulfonylureas. *Life Sci.* 1993; 52(19): 1527–1534. DOI: 10.1016/0024-3205(93)90053-6
59. Hong K.W., Pyo K.M., Lee W.S., Yu S.S., Rhim B. Pharmacological evidence that calcitonin gene-related peptide is implicated in cerebral autoregulation. *Am. J. Physiol.* 1994; 266(1 Pt 2): H11–H16. DOI: 10.1152/ajpheart.1994.266.1.H11
60. Blanco-Rivero J., Gamallo C., Aras-López R., Cobeño L., Cogolludo A., Pérez-Vizcaino F., Ferrer M., Balfagon G. 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; 587(1-3): 204–208. DOI: 10.1016/j.ejphar.2008.03.039
61. 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; 68(2): 143–149. DOI: 10.1097/FJC.0000000000000394
62. Marionneau C., Brunet S., Flagg T.P., Pilgram T.K., Demolombe S., Nerbonne J.M. Distinct cellular and molecular mechanisms underlie functional remodeling of repolarizing K⁺ currents with left ventricular hypertrophy. *Circ. Res.* 2008; 102(11): 1406–1415. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.107.170050
63. Wu B.N., Luykenaar K.D., Brayden J.E., Giles W.R., Corteling R.L., Wiehler W.B., Welsh D.G. Hyposmotic challenge inhibits inward rectifying K⁺ channels in cerebral arterial smooth muscle cells. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2007; 292(2): H1085–H1094. DOI: 10.1152/ajpheart.00926.2006
64. van Bever L., Poitry S., Faure C., Norman R.I., Roatti A., Baertschi A.J. Pore loop-mutated rat KIR6.1 and KIR6.2 suppress KATP current in rat cardiomyocytes. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2004; 287(2): H850–H859. DOI: 10.1152/ajpheart.00054.2004
65. Flagg T.P., Kurata H.T., Masia R., Caputa G., Magnuson M.A., Lefer D.J., Coetzee W.A., Nichols C.G. Differential structure of atrial and ventricular KATP: atrial KATP channels require SUR1. *Circ. Res.* 2008; 103(12): 1458–1465. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.108.178186
66. Fedorov V.V., Glukhov A.V., Ambrosi C.M., Kosteci G., Chang R., Janks D., Schuessler R. B., Moazami N., Nichols C.G., Efimov I.R. Effects of KATP channel openers diazoxide and pinacidil in coronary-perfused atria and ventricles from failing and non-failing human hearts. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2011; 51(2): 215–225. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2011.04.016
67. Wu N., Zhang X., Jia D. High-dose fasudil preconditioning and postconditioning attenuate myocardial ischemia-reperfusion injury in hypercholesterolemic rats. *Mol. Med. Rep.* 2014; 9(2): 560–566. DOI: 10.3892/mmr.2013.1818
68. Kakei M., Noma A. Adenosine-5'-triphosphate-sensitive single potassium channel in the atrioventricular node cell of the rabbit heart. *J. Physiol.* 1984; 352: 265–284. DOI: 10.1113/jphysiol.1984.sp015290
69. Light P.E., French R.J. Glibenclamide selectively blocks ATP-sensitive K⁺ channels reconstituted from skeletal muscle. *Eur.*

- J. Pharmacol.* 1994; 259(3): 219–222. DOI: 10.1016/0014-2999(94)90647-5
70. Bao L., Kefaloyianni E., Lader J., Hong M., Morley G., Fishman G.I., Sobie E.A., Coetzee W.A. Unique properties of the ATP-sensitive K⁻ channel in the mouse ventricular cardiac conduction system. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* 2011; 4(6): 926–935. DOI: 10.1161/CIRCEP.111.964643
71. Farid T.A., Nair K., Massé S., Azam M.A., Maguy A., Lai P.F.H., Umapathy K., Dorian P., Chauhan V., Varró A., Al-Hesayen A., Waxman M., Nattel S., Nanthakumar K. Role of KATP channels in the maintenance of ventricular fibrillation in cardiomyopathic human hearts. *Circ. Res.* 2011; 109(11): 1309–1318. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.110.232918
72. Quintanilla J.G., Moreno J., Archondo T., Chin A., Pérez-Castellano N., Usandizaga E., García-Torrent M.J., Molina-Morúa R., González P., Rodríguez-Bobada C., Macaya C., Pérez-Villacastín J. KATP channel opening accelerates and stabilizes rotors in a swine heart model of ventricular fibrillation. *Cardiovasc. Res.* 2013; 99(3): 576–585. DOI: 10.1093/cvr/cvt093
73. Pandit S.V., Kaur K., Zlochiver S., Noujaim S.F., Furspan P., Mironov S., Shibayama J., Anumonwo J., Jalife J. Left-to-right ventricular differences in I(KATP) underlie epicardial repolarization gradient during global ischemia. *Heart Rhythm.* 2011; 8(11): 1732–1739. DOI: 10.1016/j.hrthm.2011.06.028
74. Morita S.T., Morita H., Zipes D.P., Wu J. Acute ischemia of canine interventricular septum produces asymmetric suppression of conduction. *Heart Rhythm.* 2008; 5(7): 1057–1062. DOI: 10.1016/j.hrthm.2008.03.036
75. Gok S., Vatansever S., Vural K., Sekuri C., Izanli A., Tezcan A., Cilaker S. The role of ATP sensitive K⁺ channels and of nitric oxide synthase on myocardial ischemia/reperfusion-induced apoptosis. *Acta Histochem.* 2006; 108(2): 95–104. DOI: 10.1016/j.acthis.2006.01.005
76. Yang X., Cohen M.V., Downey J.M. Mechanism of cardioprotection by early ischemic preconditioning. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 2010; 24(3): 225–234. DOI: 10.1007/s10557-010-6236-x
77. Turrell H.E., Rodrigo G.C., Norman R.I., Dickens M., Standen N.B. Phenylephrine preconditioning involves modulation of cardiac sarcolemmal K(ATP) current by PKC delta, AMPK and p38 MAPK. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2011; 51(3): 370–380. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2011.06.015
78. Aziz Q., Thomas A.M., Khambra T., Tinker A. Regulation of the ATP-sensitive potassium channel subunit, Kir6.2, by a Ca²⁺-dependent protein kinase C. *J. Biol. Chem.* 2012; 287(9): 6196–6207. DOI: 10.1074/jbc.M111.243923

Сведения об авторах:

Кожевникова Любовь Михайловна — доктор медицинских наук, главный научный сотрудник лаборатории хронического воспаления и микроциркуляции Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»; <https://orcid.org/0000-0002-1323-6472>

Суханова Ирина Федоровна — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории хронического воспаления и микроциркуляции Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»; <https://orcid.org/0000-0002-1220-2596>