

К. В. Тарасова, С. Б. Французова*

*Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця МОЗ України,
01601 Київ*

**Інститут фізіології ім. О. О. Богомольця НАН України, 01024 Київ*

ВІКОВІ ОСОБЛИВОСТІ ЕНЕРГЕТИЧНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ МІОКАРДА: ВПЛИВ АКТИВАТОРІВ K_{ATP}^+ -КАНАЛІВ

У порівняльному дослідженні на дорослих і старих щурах встановлено, що енергетичний статус міокарда перетерплює адаптивні вікові зміни. У дорослих щурів під дією активаторів K_{ATP}^+ -каналів (діазоксиду та його фторвмісного аналога) у міокарді відбувається посилення синтезу АТФ. У старих щурів відзначена тенденція до його помірного зниження, що свідчить про м'яке роз'єднання процесів окисного фосфорилування. Таким чином, кардіопротекторна дія цих речовин залежить від віку.

Ключові слова: активатори K_{ATP}^+ -каналів, діазоксид, фторвмісний аналог діазоксиду, рівень АТФ, АДФ, АМФ, міокард, старіння.

Загальновідомо, що необхідною умовою функціонування кардіоміоцитів (КМЦ) є підтримання нормального рівня синтезу, транспорту та утилізації АТФ, що є основним носієм енергії в клітині. Вміст АТФ в КМЦ нижче, ніж у скелетній мускулатурі, а використання АТФ велике, тому ресинтез АТФ в міокарді має бути набагато інтенсивнішим, ніж в скелетних м'язах. Швидкість обміну речовин в міокарді в 20 разів більша ніж в інших органах і тканинах, тому міокард потребує постійного притоку кисню та енергетичних субстратів. Для серцевого м'яза основним шляхом утворення багатих на енергію фосфорних сполук є шлях окисного фосфорилування: синтез АТФ на внутрішній мембрані мітохондрій на 90 % здійснюється за участі кисню, а основним енергетичним субстратом міокарда є жирні кислоти (ЖК).

Значний інтерес у теоретичному і, головне, у практичному плані викликає розуміння характеру перебігу енергетичних процесів в міокарді у віковому аспекті — головним чином при старінні. Відомо, що перебіг

енергетичних процесів у міокарді а отже, і його функції, зазнають змін при старінні: страждає специфічна функція КМЦ — падають сила і швидкість скорочення і розслаблення [22]. Старіння викликає фенотипічну ап-регуляцію індукбельної NO-синтази в серці, при якій стимуляція катехоламінами β -адренорецепторів запускає збільшення виробництва NO, що створює нітративний стрес, генерує токсичні пероксинітриди, активує апоптоз і в кінцевому підсумку викликає серцеву дисфункцію і інфаркт міокарда [41, 42]. Зростання в КМЦ вмісту колагену і зміни білків цитоскелету сприяють дисфункції серця при старінні [42]. При цьому з віком порушуються процеси, спрямовані на підтримання структури. Так, дослідження впливу 20 L-амінокислот (АК) на розвиток міокарда молодих (віком 3 міс) і старих (віком 24 міс) щурів в культурі тканин показали, що стимуляція клітинної проліферації в міокарді старих тварин зберігається лише у лізину і аргініну [16]. Отже, модулюючі властивості цих АК та їх поєднання створюють основу для синтезу пептидів, що регулюють регенеративні процеси в міокарді при старінні. Більш того, виявлено, що поєднане застосування L-аргініну та інозину значно посилює скоротливість міокарда щурів різного віку, причому їх кардіопротекторна дія істотніше виражена саме у старих тварин [1].

Сучасні дослідження показують схожість метаболічних змін в міокарді при старінні і при поширених серцево-судинних захворюваннях (ішемічна хвороба серця, артеріальна гіпертензія): розвивається дисфункція мітохондрій і порушується синтез АТФ, знижується захоплення і окислення ВЖК, утворюються вільні радикали (в тому числі супероксид). Це поглиблює пошкодження клітин, роз'єднує процеси доставки та споживання кисню, веде до посилення гліколізу. Причому перемикання метаболізму на підвищення окислення глюкози може бути недостатнім для компенсації енергодефіциту [5], що може стати передумовою розвитку серцевої недостатності. Активація симпато-адреналової системи при серцевій недостатності стимулює через активацію ліполізу посилене надходження в кров ЖК і, відповідно — захоплення їх КМЦ, в результаті чого в КМЦ зростає частка менш ефективного (тобто такого, що потребує більше кисню) шляху утворення енергії за рахунок окислення ЖК, а частка утворення АТФ за рахунок більш економічного (тобто такого, що потребує менше кисню) окислення глюкози — ще істотніше знижується [2]. В КМЦ ВЖК мають роз'єднувальний вплив на процес окисного фосфорилування в мітохондріях, погіршують утилізацію глутамату в якості субстрату дихання та обмежують перенесення електронів на початковій ділянці дихального ланцюга, що погіршує енергетичний баланс, сприяє розвитку оксидативного стресу, створює передумови для розкриття мітохондріальної пори, а отже, і для апоптозного варіанту загибелі КМЦ [3]. Аналогічні процеси відбуваються при ішемії—реперфузії внаслідок підвищеного навантаження мітохондрій іонами кальцію, накопичення вільних радикалів кисню, що веде до відкриття неспецифічної мітохондріальної пори [23].

Дослідження в організмі мишей і людей підкреслили важливість порушень функції мітохондрій у виникненні вікових функціональних

змін [46], причому оптимальна регуляція мітохондріальної аутофагії (видалення пошкоджених органел) має вирішальне значення для енергозабезпечення КМЦ, збереження їх функції, життєздатності при старінні [35]. При старінні в мітохондріях посилюється продукція активних форм кисню [7, 36, 49]. Тому зниження функції мітохондрій, пов'язане з накопиченням окислювального пошкодження (вільно-радикальна та мітохондріальна теорії старіння) [49], а також з дисфункцією теломер [46], є передумовами зниження працездатності серця при старінні.

За даними [32], концентрація аденіннуклеотидів у серцях старих і дорослих щурів ідентична і знижується при стресі у обох вікових груп. Проте у старих щурів порівняно з дорослими меншою мірою знижується концентрація АТФ, а більшою — АДФ. На думку авторів, в енергетичному обміні речовин під час стресу при старінні значно зменшується роль креатинкіназної системи. *М. Vak* та співавт. [27] для перевірки гіпотези, чи дійсно в старому міокарді більш низька концентрація АТФ і що збільшення гідролізу АТФ при гіпоксії посилює діастолічну дисфункцію міокарда при старінні, для вимірювання рівня АТФ (і фосфокреатину) у контролі і при ішемії-реоксигенації ізольованого серця молодих (3–4 міс) і старих (24–25 міс) щурів використовували спектроскопію. Встановлено, що для старих інтактних сердець характерна на 30 % нижча ЧСС, але нормальний вміст АТФ. Гіпоксія знижувала ЧСС і рівень АТФ в обох групах, а рівень фосфокреатину зменшувався у старих серцях удвічі менше порівняно з молодими. Кінцево-діастолічний тиск удвічі зростав у молодих і, на подив дослідників, не зазнавав змін у старих серцях. Автори дійшли висновку, що фосфокреатин не повністю використовується для підтримання рівня АТФ при гіпоксії, особливо в старіючому серці [27]. На нашу думку, при старінні знижується активність біосинтетичних процесів (зокрема, ресинтезу АТФ), тоді як процеси використання енергетичних субстратів протікають досить інтенсивно, забезпечуючи достатній рівень функціонування серця при старінні. Можна припустити, що неповне використання фосфокреатину при гіпоксії (у т. ч. при старінні) може пояснюватись рядом факторів. Так, відомо що високоенергетична фосфатна група креатинфосфату достатньо легко передається АДФ — отже, використання креатинфосфату сприяє утворенню АТФ, а це, у свою чергу, потребує високої креатинфосфокіназної активності [9]. Головним процесом, що забезпечує рефосфорилування АДФ у високоактивних м'язах (у т. ч. міокарді), є окисне фосфорилування в мітохондріях, а інтенсивність гліколізу, незначна в молодому віці, значно зростає при старінні. Близько 30–40 % активності креатинфосфокінази локалізовано в мітохондріях [19], а функція цих органел, як зазначалось вище, зазнає вікового зниження. Креатинфосфокіназа функціонально поєднана з іншим ферментом — аденіннуклеотидтрансферазою [47], причому рівень аденіннуклеотидтрансферази також зазнає зниження з віком [26].

К. G. Hollingsworth та співавт. [38] у дослідженні на 49 здорових особах 20–69 років вперше поставили питання про те, чи пов'язані впливи

нормального старіння (без серцево-судинних захворювань) на систолічну і діастолічну функцію лівого шлуночка з обумовленими віком енергетичними зрушеннями. Автори припустили, що при нормальному старінні малоймовірно, що енергетичні процеси відіграють важливу роль у розвитку функціональних ефектів.

Одночасно з вищеназваними авторами О. В. Коркушко і Ю. Т. Ярошенко [8] на основі власних досліджень 192 практично здорових чоловіків та 106 жінок віком від 18 до 95 років і даних літератури представили сучасні погляди на вікові зміни серцево-судинної системи, що обумовлюють зниження її резервних адаптаційних можливостей та підвищення ймовірності розвитку захворювань. Було переконливо показано, що з віком як у чоловіків, так і у жінок відбувається закономірне зниження продуктивності системи гемодинаміки внаслідок зменшення продуктивності систем транспорту кисню, енергетичного обміну та нейро-гуморальної регуляції роботи серця, що веде до звуження діапазону адаптації систолічної та діастолічної функцій старіючого серця в умовах навантаження.

Найважливішими метаболічними датчиками в багатьох клітинах, в тому числі в КМЦ, виступають АТФ-залежні калієві ($K_{\text{АТФ}}^+$) канали [43], яких, у свою чергу, є два види — сарколемальні (сарк. $K_{\text{АТФ}}^+$) і мітохондріальні (міто. $K_{\text{АТФ}}^+$). Враховуючи, що старіння характеризується зниженням фізичної витривалості, що частково пов'язано зі зменшенням функціональних та адаптивних можливостей серця, R. Sudhir та співавт. показали, що старіння пов'язане зі зменшенням кількості сарколемальних $K_{\text{АТФ}}^+$ -каналів [50]. Чи має це щось спільне зі зниженням фізичної витривалості при старінні, на думку авторів, ще потребує визначення. Водночас, за даними A. Jovanović, зменшення числа сарк. $K_{\text{АТФ}}^+$ -каналів в КМЦ щурів має місце лише у старих самиць, але відсутнє у самців, що, на думку автора, може бути обумовлене віковим зниженням циркулюючих в крові естрогенів [40].

R. Sudhir та співавт. встановили, що кількість сарк. $K_{\text{АТФ}}^+$ -каналів знаходяться під контролем рівня експресії *SUR2A*-регуляторних субодиниць каналу, а при старінні знижується рівень *SUR2A* мРНК в ядрі без впливу на експресію пороформуєчих субодиниць (*Kir6.1* і *Kir6.2*). Цей ефект старіння був пов'язаний зі зниженням кількості сформованих сарк. $K_{\text{АТФ}}^+$ -каналів. У той же час, як уже зазначалось, при старінні знижується фізична витривалість. Для того щоб визначити, чи можливо шляхом збільшення експресії *SUR2A* протидіяти віковому зниженню фізичної витривалості, автори як модель використали мишей, у яких рівень *SUR2A* регулюється більш ефективним промотером і показали збільшення опору їх КМЦ щодо дії метаболічного стресу/гіпоксії і збільшення фізичної витривалості порівняно з мишами дикого типу. У цих трансгенних мишей старіння не впливало на рівень *SUR2A* мРНК в ядрі і на кількість повністю сформованих сарк. $K_{\text{АТФ}}^+$ -каналів. Ефект збільшення *SUR2A* і, як наслідок, опору КМЦ до гіпоксії і фізичної витривалості був збережений у старих мишей, і був навіть більшим порівняно з молодими мишами дикого типу. Зроблено висновок, що рі-

вень експресії *SUR2A* у серці є важливим фактором в регулюванні фізичної витривалості, а індуковане старінням зниження серцевих *SUR2A* є, принаймні частково, відповідальним за викликане старінням зниження фізичної витривалості; отже, ап-регуляція *SUR2A* може бути життєздатною стратегією для протидії обумовленого старінням зниження фізичної витривалості [50].

Імовірно, з віком змінюється і функціонування міто. K_{ATP}^+ -каналів. Так, М. І. Шигаєвою та співавт. показано значне зниження активності каналу по мірі старіння тварин [25], що обумовлено як деяким зниженням експресії міто. K_{ATP}^+ -каналів у клітинах, так і змінами їх чутливості до регуляторів. Зокрема, транспорт K^+ в мітохондріях серця при старінні стає менш чутливим до АТФ і, можливо, до інших регуляторів [25]. Автори вважають, що вікове зменшення чутливості міто. K_{ATP}^+ -каналів до зниження рівня АТФ в КМЦ може мати адаптивне значення у зв'язку з необхідністю постійної скоротливої роботи серця незалежно від зовнішніх умов. Крім того, автори показали, що у 24-місячних тварин порівняно з одномісячними зменшення активності K_{ATP}^+ -каналів у мітохондріях (а, отже, і вміст калію) відбувається на фоні вікового зниження постачання в них енергоносіїв, причому респіраторний комплекс-І при старінні зазнавав найбільших змін. Автори припустили, що вікове зменшення активності каналів може бути результатом зниження експресії мітохондріального K^+ -транспортивального каналного білка молекулярною масою 5,5 кДа [25]. Отже, в результаті зниження функціонування міто. K_{ATP}^+ -каналів при старінні зазнає порушення весь цикл калію в мітохондріях. Однак у щурів з високою генетично детермінованою стійкістю до гіпоксії вказані канали мають більшу активність порівняно з малостійкими тваринами; разом з тим, адаптація останніх до гіпоксії супроводжується зростанням активності каналів, полегшенням рециклізації калію в мітохондріях і зниженням швидкості утворення в них H_2O_2 [10]. Отримані результати, на думку авторів, слід розглядати як доказ важливої ролі міто. K_{ATP}^+ -каналів у формуванні тривалих механізмів адаптації до гіпоксії.

У той же час, *L. Vao* та співавт. не виявили різниці в експресії мРНК білків-субодиниць K_{ATP}^+ -каналів у серцях 26-місячних щурів порівняно з 4-місячними, не відрізнялась між віковими групами і провідність одного каналу, але гальмівний вплив цитозольного АТФ на діяльність каналу з віком зростає [28]. Вказані автори прогнозують меншу активацію K_{ATP}^+ -каналів при старінні, а отже, появу негативних наслідків — метаболічних порушень у серці і зменшення тривалості ПД КМЦ.

Отже, вікове зниження активності K_{ATP}^+ -каналів може мати як позитивні наслідки (якщо можна так сказати, серце навчається менше "звертати увагу" на несприятливі фактори впливу і продовжує працювати, що б там не було). Якщо вплив таких негативних факторів неістотний і нерегулярний, це сприятиме забезпеченню стабільності роботи старіючого серця. У той же час, внаслідок зниження активності K_{ATP}^+ -каналів вразливість серця щодо ішемічних і реперфузійних уражень значно знижується. Отже, перспективним і корисним очікується такий вплив

активаторів $K_{AT\Phi}^+$ -каналів, що дозволить балансувати між двома процесами: 1) не допустити надмірної активації зазначених каналів (а, отже, і надмірного зменшення тривалості ПД) в умовах без ішемії; 2) незважаючи на можливу знижену чутливість до дії активатора, сприяти помітній активації $K_{AT\Phi}^+$ -каналів в умовах загрози і (або) у процесі розвитку ішемії старіючого міокарда.

N. Morita та співавт. [45] на перфузованому по Лангендорфу серці встановили, що вибіркоче гліколітичне інгібування (ГІ) при заміні глюкози на піруват в розчині сповільнювало вхід кальцію і тим зменшило тривалість ПД, що зумовило появу фібриляції шлуночків серця старих (24 міс) щурів. Ті ж зміни у молодих щурів фібриляціями не супроводжувались. Автори вважають, що фібриляція шлуночків серця старих щурів була обумовлена, зокрема активацією $K_{AT\Phi}^+$ -каналів, виходячи з того, що пригнічення фібриляції досягалося дією глібенкламїду (втім, блокада міто. $K_{AT\Phi}^+$ -каналів фібриляції не припиняла). У той же час, встановлено, що відкриття $K_{AT\Phi}^+$ -каналів після внутрішньовенного введення діазоксиду (5 мг/кг) підвищує поріг фібриляції шлуночків (тобто, чинить протифібриляторну дію) у щурів з постінфарктним кардіосклерозом [17]. Антиаритмічний ефект посткондиціонування відзначають як у молодих, так і у старих тварин [33]. Водночас, реалізація прекодиціонування при старінні ставиться під сумнів. Так, у серцях молодих і дорослих щурів активатор міто. $K_{AT\Phi}^+$ -каналів діазоксид (30 мкМ) викликав значне зменшення розміру інфаркту порівняно з контролем, а у старих щурів змін не спостерігалось [48]. Автори вважають що, на відміну від молодих і зрілих щурів серця старих щурів не можуть бути прекодиціоновані застосуванням ішемічних або фармакологічних (діазоксид) засобів і, разом з тим, наголошують на важливості визначити, чи взагалі спроможний діазоксид відкривати міто. $K_{AT\Phi}^+$ -канали у КМЦ старого серця. Така інформація, на думку авторів, дозволить визначити, який саме сигнальний шлях зазнає вікових порушень. Вказане дослідження на момент публікації (2001 р.) вважалось авторами унікальним щодо вивчення вікових змін ішемічного і фармакологічного прекодиціонування. *K. Boengler* та співавт. вважають, що сприяти віковій втраті здатності до кардіопротекції за рахунок порушення ішемічного прекодиціонування може вікове зниження рівня коннексину 43 [29]. Автори припускають, що з віком розвиваються порушення каскаду ішемічного прекодиціонування, що необхідно враховувати при використанні його міметиків, зокрема активаторів $K_{AT\Phi}^+$ -каналів, для корекції роботи серця у пацієнтів похилого віку.

Отже, особливості функціональних ефектів фармакологічної активації $K_{AT\Phi}^+$ -каналів, імовірно, обумовлені віковими особливостями метаболічних ефектів активаторів зазначених каналів (звичайно, що метаболічні і функціональні зміни є взаємозалежними). Так, *O. Jilkina* та співавт. на перфузованому серці щура встановили, що 20-хвилинна перфузія потужним активатором $K_{AT\Phi}^+$ -каналів *P-1075* (5 мкМ) знижувала вміст АТФ (і фосфокреатину) на 40 % одночасно з дворазовим збільшенням вмісту неорганічного фосфату, хоча споживання кисню в

серці зросло на 50 %. Одночасно з цим *P*-1075 індукував розвиток контрактури (зростання кінцево-діастолічного тиску в лівому шлуночку від 6 до 60 мм рт. ст.) і зупинку серця. Зазначені ефекти були повністю скасовані глібенкламідом (5 мкМ), але не 5-ГДК (0,4 мкМ) [39]. Ці ж автори показали, що пінацидил і діазоксид незначно впливають на рівні фосфокреатину і АТФ. Біоенергетичні та функціональні ефекти *P*-1075 були подібними до впливу класичного мітохондріального роз'єднувача (2,4-динітрофенолу), однак зрозуміло, що вони не пригнічувались глібенкламідом. Виходячи з того що гальмівний вплив *P*-1075 на синтез АТФ неможливо пояснити впливом на сарк. K_{ATP}^+ -канали, автори дійшли висновку, що, на відміну від ефекту динітрофенолу гальмівний вплив *P*-1075 на спряження окислення і фосфорилування здійснюється шляхом активації міто. K_{ATP}^+ -каналів.

Отже, активатори K_{ATP}^+ -каналів є унікальними сполуками, тому що їм властиві власні метаболічні ефекти, причому очевидною є неоднозначність цих ефектів. У той же час, загальновідомі як їх клінічно корисні функціональні ефекти (вазодилаторний), так і негативні (що протидіють їх клінічному використанню) ефекти.

В Інституті органічної хімії НАН України під керівництвом професора Л. М. Ягупольського було синтезовано ряд кардіотропних речовин, серед яких особливе місце посідають дві групи фторовмісних активаторів K_{ATP}^+ -каналів — аналоги пінацидилу і діазоксиду. Встановлено, що фармакологічна активація міто. K_{ATP}^+ -каналів фторовмісними аналогами пінацидилу — флокаліном і тіофлокаліном [18], очевидно, стала важливим механізмом в адаптації КМЦ до гіпоксії і забезпечення їх захисту від ішемічних і реперфузійних пошкоджень. Так, на ізольованих мітохондріях вказані дослідники встановили, що активація міто. K_{ATP}^+ -каналів дозозалежно інгібує неспецифічну мітохондріальну пору в серці, що дозволило окреслити роль нових активаторів K_{ATP}^+ -каналів.

Використаний нами фторовмісний аналог діазоксиду потенційно цікавий тим, що за даними літератури [9], фториди є інгібіторами окислення ВЖК і водночас — інгібіторами гліколізу. Виходячи з цього, можливо припустити, що дана сполука як потенційний кардіопротектор переведе метаболізм КМЦ на шлях переважного окислення глюкози. Цьому ж буде опосередковано сприяти властива для активаторів K_{ATP}^+ -каналів здатність пригнічувати виділення інсуліну і тим самим викликати гіперглікемію, а, отже, підвищення субстратного забезпечення КМЦ. У свою чергу, прискорення окислення глюкози в серці може сприяти покращенню енергетики в стресових умовах [50], виходячи з того, що збільшення утилізації глюкози вважається особливо вигідним саме в старіючому серці [31].

Фторовмісний аналог діазоксиду (7(6)-діфторметокси-3-метил-2 Н-1,2,4-бензотіадіазин-1,1-діоксид) відрізняється від свого прототипу (класичного діазоксиду) дуже низькою токсичністю (Патент на винахід № 77344 від 15 листопада 2006 р. Л. М. Ягупольський, О. О. Мойбенко, К. І. Петко, Р. Б. Струтинський, С. М. Пивовар, К. В. Тарасова, І. М. Карвацький, В. Г. Шевчук.), високою ліпофільністю і зберігається розчинне-

ним в диметилсульфоксиді (ДМСО). Цікаво, що ДМСО як такий впливає на міокард лише у старих тварин, викликаючи такі зміни властивостей каталази (підвищення спорідненості до субстрату, збільшення активності у відповідь на зміну рН середовища, обмеження дії інгібіторів на фермент), які сприяють підвищенню її ефективності в умовах окислювального стресу, коли в тканині формуються передумови для збільшення концентрації перекису водню. Враховуючи, що у старих щурів компенсаторні зміни активності каталази обмежені, а під впливом ДМСО відбувається їх посилення [4], властивість ДМСО корегувати стан системи ферментативних антиоксидантів в міокарді старих тварин є передумовою до виникнення вікової залежності в прояві його антистресорної і кардіопротекторної активності.

Отже, незважаючи на деякі протиріччя даних літератури, ми вважаємо цілком очевидним, що активатори $K_{\text{АТФ}}^+$ -каналів можуть розглядатися в якості перспективних засобів корекції роботи серця при старінні. У зв'язку з цим ми звернули увагу на необхідність провести порівняльне дослідження впливу активаторів $K_{\text{АТФ}}^+$ -каналів (діазоксиду і його фторовмісного аналога) на енергетичний статус дорослих і старих щурів та співставити отримані результати з вищенаведеними відомостями щодо проблеми.

Матеріал та методи. Дослідження проводили на 21 дорослих (8–9 міс) і на 24 старих (24 міс) білих щурах-самцях лінії Вістар масою тіла, відповідно, 250–280 г і 400–450 г [30]. За 1–1,5 год до наркозу щурам внутрішньоочеревинно вводили активатори $K_{\text{АТФ}}^+$ -каналів — діазоксид і його фторовмісний аналог у середньо-терапевтичній для діазоксиду дозі з розрахунку 5 мг/кг. Такий термін дії є достатнім для появи метаболічних ефектів речовин даного класу [20]. Щурів наркотизували введенням тіопенталу натрію, вилучали серце і занурювали його в рідкий азот. Про метаболічні зміни в міокарді судили за рівнем аденілових нуклеотидів і величини енергетичного заряду аденілової системи. Вільні аденіннуклеотиди (АТФ, АДФ, АМФ) визначали за допомогою високовольтного електрофорезу на папері з подальшою спектрофотометрією за Г. В. Воскобойніковим (1966). Показники, що характеризують стан енергетичного обміну розраховували за формулами: енергетичний заряд Аткінсона $AEZ = (ATF + 1/2ADF)/(ATF + ADF + AMF)$, енергетичний потенціал $EP = ATF/ADF$, індекс фосфорилування $IF = ATF/(ADF + AMF)$, термодинамічний контроль дихання $TKD = ADF/AMF$, коефіцієнт порівняння $K_{\text{пор.}} = (ATF + AMF)/ADF$. Вірогідність результатів визначали за *t*-критерієм Стьюдента.

Результати та їх обговорення. У міокарді інтактних старих щурів, порівняно з інтактними дорослими, практично немає різниці рівня АТФ. Водночас, мало місце зниження концентрації АДФ і АМФ, що може свідчити про інтенсифікацію катаболічних процесів і окисного фосфорилування при старінні (таблиця). Це узгоджується з даними літератури [37]. Так, *B. Drew* та співав. на ізольованих мітохондріях щурів показали, що з віком рівень АТФ і її синтез у серці не змінюються

(проте у литковому м'язі рівень АТФ зменшується приблизно на 50 %) [34]. Відсутність зниження рівня АТФ у міокарді старих щурів порівняно з дорослими можна пояснити і тим, що на пізньому етапі онтогенезу збільшується спряженість дихання з фосфорилуванням [12], очевидно, за рахунок того, що в мітохондріях серця старих щурів знижується рівень роз'єднувального білка 3 (UCP3) [24]. На користь цього свідчить виявлений нами нижчий у 2,5 рази порівняно з дорослими щурами рівень АМФ в міокарді старих щурів, що також можна трактувати як прояв збільшеного з віком спряження процесів окислення і фосфорилування. Враховуючи той факт, що головним регуляторним фактором в енергетичному обміні є використання АТФ, збільшення при старінні спряженості дихання і фосфорилування (як і зростання інтенсивності гліколізу) слід трактувати як адаптивні зміни, спрямовані на збільшення енергетичного забезпечення клітин. Очевидно, що вказані зміни сприяють збільшенню синтезу АТФ, незважаючи на властиву для старечого серця низьку швидкість мітохондріального дихання.

Енергетичний статус міокарда щурів різного віку після введення діазоксиду та його фторовмісного аналога, $M \pm m$

Показник	Контроль		Діазоксид		Аналог діазоксиду	
	дорослі щури (n = 7)	старі щури (n = 8)	дорослі щури (n = 7)	старі щури (n = 8)	дорослі щури (n = 7)	старі щури (n = 8)
АТФ, мкмоль/г	1,64 ± 0,04	1,86 ± 0,08*	2,03 ± 0,1 [#] (+23,8 %)	1,56 ± 0,164 [#] (-16,1 %)	1,97 ± 0,09 [#] (+20,1 %)	1,25 ± 0,12 ^{*#} (-32,8 %)
АДФ, мкмоль/г	1,70 ± 0,05	1,28 ± 0,06*	1,54 ± 0,04 [#] (-10,7 %)	1,22 ± 0,05* (-4,7 %)	1,4 ± 0,06 [#] (-21,8 %)	1,00 ± 0,02 ^{*#a} (-21,9 %)
АМФ, мкмоль/г	1,59 ± 0,02	0,60 ± 0,01*	1,26 ± 0,08 [#] (-26,2 %)	0,77 ± 0,04 ^{*#} (+28,3 %)	1,07 ± 0,0 ^{*a} (-48,6 %)	0,75 ± 0,08 ^{*#} (+25,0 %)
Сума, мкмоль/г	4,93 ± 0,08	3,74 ± 0,03*	4,83 ± 0,15 (-2,1%)	3,55 ± 0,15* (-5,1 %)	4,44 ± 0,13 [#] (-11,0 %)	3,01 ± 0,10 ^{*# a} (-19,5 %)
АТФ/АДФ	0,99 ± 0,02	1,60 ± 0,16*	1,33 ± 0,08 [#] (+34,3 %)	1,32 ± 0,17 [#] (-17,5 %)	1,41 ± 0,05 [#] (+42,4 %)	1,27 ± 0,15 [#] (-20,6 %)
АЕЗ	0,48 ± 0,01	0,67 ± 0,01*	0,58 ± 0,02 [#] (+20,8 %)	0,60 ± 0,02 [#] (-10,4 %)	0,60 ± 0,01 [#] (+25,0%)	0,58 ± 0,03 [#] (-13,4 %)
ІФ	0,50 ± 0,01	1,04 ± 0,08*	0,72 ± 0,01 [#] (+45,0 %)	0,80 ± 0,10 [#] (-23,1 %)	0,80 ± 0,01 (+60,0 %)	0,76 ± 0,11 [#] (-26,9 %)
K _{пор.}	1,89 ± 0,01	2,1 ± 0,19	2,14 ± 0,02 [#] (+13,2 %)	2,06 ± 0,23 (-1,91 %)	2,17 ± 0,02 (+14,8 %)	2,01 ± 0,14 (-4,3 %)
ТКД	1,07 ± 0,01	2,16 ± 0,11*	1,22 ± 0,01 [#] (+14,0 %)	1,61 ± 0,10 ^{*#} (-25,5 %)	1,31 ± 0,01 [#] (+22,4 %)	1,48 ± 0,15 [#] (-31,5 %)

Примітки: * — $P < 0,05$ порівняно з дорослими щурами, [#] — $P < 0,05$ порівняно з відповідною групою контролю, ^a — $P < 0,05$ порівняно з діазоксидом.

Дані літератури щодо вікових змін загального рівня аденіннуклеотидів де в чому суперечливі, що, імовірно, пов'язано з методичними особливостями їх визначення. Так, вказується на те, що концентрація аденіннуклеотидів в серцях інтактних дорослих і старих щурів схожа

[14, 32]. В наших експериментах встановлено, що загальна сума аденін-нуклеотидів у старих щурів вірогідно менша, ніж у дорослих, що відповідає даним літератури, згідно з якими концентрація аденіннуклеотидів з віком знижується, а значення відношення АТФ/АДФ зростає, тоді як у молодому віці значення АТФ/АДФ нижчі, а рівень аденіннуклеотидів вищий [44]. Те, що відношення АТФ/АДФ у дорослих щурів є меншим, свідчить на користь переважання використання АТФ. У старих щурів це відношення має більшу величину, що свідчить на користь зменшення використання АТФ в міокарді при старінні. Можливо, однією з причин зменшення використання АТФ при старінні є встановлене *A. Atlante* та співавт. зменшення з віком рівня аденіннуклеотид-транслокатора у мітохондріях серця, що веде до зниження рівня транспорту АТФ за межі мітохондрій [26].

Для більш детального порівняльного аналізу енергетичного гомеостазу у щурів різних вікових груп ми розраховували показники, що характеризують інтенсивність процесів синтезу та витрат енергії у міокарді. Звернула на себе увагу більша величина АЕЗ Аткінсона у старих щурів, що потребує свого пояснення. Як відомо, при рівновазі швидкості синтезу і гідролізу АТФ АЕЗ Аткінсона становить приблизно 0,85. Що більша ця величина, то менш активні процеси утворення і більш активні використання АТФ і навпаки. Отже, поясненням більш високого енергетичного заряду в міокарді старих щурів може бути як активація в них гліколітичного синтезу АТФ, так і вікове порушення процесів утилізації енергії [6].

Особливу увагу ми приділили аналізу змін значень ІФ, тому що він визначає здатність клітини синтезувати АТФ із АМФ. ІФ є показником відношення "діючих мас", вказуючи на інтенсивність фосфорилування. Не менш важливим показником енергетичного обміну є $K_{пор.}$, що трактується як відображення співвідношення прямої та зворотної реакції перетворень АДФ [13, 15]. Нами не виявлено помітної різниці $K_{пор.}$ у щурів різних вікових груп, тоді як ІФ і ТКД у старих щурів виявилися удвічі більшими ніж у дорослих. Виходячи з того, що ТКД трактується як такий, що вказує на залежність швидкості дихання не від концентрації окремих компонентів аденіннуклеотидної системи, а від стану фосфорилування [14], очевидно є односпрямованість вікових змін ІФ і ТКД.

Встановлено, що досліджувані активатори $K_{АТФ}^+$ -каналів (діазоксид і його фторовмісний аналог) викликали помітні зміни енергетичного статусу міокарда як дорослих, так і старих щурів (див. табл.). Зокрема, у міокарді дорослих щурів підвищилася частка АТФ з одночасним зниженням АДФ, що вказує на підвищення синтезу АТФ. Величина підвищення рівня АТФ під дією обох речовин статистично не відрізняється, а ступінь зниження рівня АДФ більша при дії фторовмісного аналога діазоксиду. Пояснити отриманий ефект у дорослих щурів можливо тим, що зазначені сполуки викликали невелике збільшення об'єму мітохондріального матриксу, яке, за даними літератури [21], може виникати внаслідок відкривання $K_{АТФ}^+$ -каналів, активуючи при цьому електронно-транспортний ланцюг завдяки підвищенню рухливості убіхінону,

що, в свою чергу, приводить до посилення синтезу АТФ. Характер динаміки (помірне збільшення під дією обох сполук) $K_{пор}$ можна пояснити інтенсифікацією прямої реакції перетворення АДФ, що протікає з перевагою синтезу АТФ над його розпадом.

Наші результати узгоджуються з даними літератури, згідно з якими у мітохондріях дорослих щурів діазоксид (активатор міто. $K_{АТФ}^+$ -каналів) активує процеси окислювального фосфорилування (спряженість і ефективність енергетичних реакцій) у міокарді, причому вказаний ефект мав місце у щурів як із низькою, так і з високою резистентністю до гіпоксії [20].

У старих щурів, на відміну від дорослих, активатори $K_{АТФ}^+$ -каналів викликали помірне вірогідне зниження рівня АТФ і зменшення відношення АТФ/АДФ (див. табл.). Помірне зменшення концентрації АТФ свідчить про зниження процесів окислювального фосфорилування та катаболічних процесів. І діазоксид, і більш істотно фторовмісний аналог діазоксиду у старих щурів викликали зниження загального вмісту макроергічних сполук і енергетичного заряду. Такі зміни можна трактувати як відображення посилення синтетичних процесів в клітинах [6], що може розглядатись як процес, що здатен посилювати стійкість КМЦ при можливій ішемії. Зниження під дією активаторів $K_{АТФ}^+$ -каналів на 12–17 % молярного співвідношення АТФ/АДФ слід трактувати як таке, що вказує на більш низьку швидкість дихання мітохондрій [11]. В літературі є подібні дані: М. И. Шигаєва та співавт. показали, що механізм дії попередника активатора міто. $K_{АТФ}^+$ -каналів може бути пов'язаний з активацією всього циклу калію в мітохондріях, робота якого призводить до слабкого роз'єднання окислювального фосфорилування, що, як наслідок, попереджає утворення в мітохондріях активних форм кисню [25]. І діазоксид, і більш істотно його фторовмісний аналог викликали помітне зниження ІФ у старих щурів. Це узгоджується з даними літератури: у щурів, які одержували геропротектор, мінімальне значення цей показник мав саме у тканині серця [14]. Отже, на відміну від дорослих щурів, у старих активатори $K_{АТФ}^+$ -каналів (діазоксид і, більш істотно, його фторовмісний аналог), викликали помірне (у середньому на 20–30 %) зниження енергетичного статусу, що свідчить про зниження інтенсивності мітохондріального дихання і м'яке роз'єднання процесів окислення і фосфорилування в дихальному ланцюзі мітохондрій. Отримані результати дозволяють розглядати дані сполуки як кардіопротектори, тому що, як припускають, обмеження продукції активних форм кисню сприяє довголіттю, викликаючи вроджену адаптивну відповідь на окислювальний стрес [50]. Отже, при старінні активація $K_{АТФ}^+$ -каналів може мати важливе значення для розвитку протидії стресу і подовження тривалості життя.

Список використаної літератури

1. Безруков В. В., Берук О. В., Сыкало Н. В., Купраш Л. П. Влияние L-аргинина и инозина на функцию миокарда крыс разного возраста при ишемии и реперфузии // Пробл. старения и долголетия. — 2007. — 16, № 2. — С. 113–121.



2. *Воронков Л. Г.* Есть ли перспективы у так называемой метаболической терапии при хронической коронарогенной дисфункции левого желудочка? Взгляд сквозь призму доказательной медицины // Укр. кардіол. журн. — 2009. — Додат. 1. — С. 165–170.
3. *Гавриш О. С., Шульц Н. В., Кіндзерська О. Л., Дорофєєва С. І.* Енергетичне забезпечення міокарда при хронічній серцевій недостатності некоронарного генезу // Укр. кардіол. журн. — 2011. — № 3. — С. 44–49.
4. *Гарбузова В. Ю., Давыдов В. В.* Возрастные особенности влияния диметилсульфоксида на каталазную активность миокарда при иммобилизационном стрессе // Эксперим. клин. фармакол. — 1998. — 61, № 6. — С. 62–64.
5. *Горохова С. Г.* Особенности хронической сердечной недостаточности в пожилом и старческом возрасте // Клин. геронтол. — 2002. — № 8. — С. 28–35.
6. *Кишова С. Н., Богородская С. Л., Курильская Т. Е.* и др. Динамика адениловых нуклеотидов в раннем периоде инфаркта миокарда и при его коррекции клеточной трансплантацией // Сиб. мед. журн. — 2009. — № 3. — С. 38–41.
7. *Кожина О. В.* Особенности разобщающего действия жирных кислот в митохондриях печени при старении животных и при окислительном стрессе *in vitro*: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. — Йошкар-Ола, 2007. — 32 с.
8. *Коркушко О. В., Ярошенко Ю. Т.* Резервные возможности основных функций сердечно-сосудистой системы при старении (обзор литературы и собственных исследований) // Пробл. старения и долголетия. — 2012. — 21, № 2. — С. 119–152.
9. *Ленинджер А.* Биохимия: Пер. с англ. — М.: Мир, 1976. — 957 с.
10. *Лукьянова Л. Д., Германова Э. Л., Горбачева О. С.* и др. Особенности работы митохондриального АТФ-зависимого калиевого канала у животных с разной толерантностью к гипоксии до и после курсовой гипоксической тренировки // Бюл. эксперим. биол. мед. — 2011. — № 1. — С. 30–35.
11. *Лук'яничук В. Д., Висоцький А. А., Сейфуліна І. І.* Стан енергетичного гомеостазу у щурів при застосуванні потенційного церебропротектора — ОК-3в умовах закритої черепно-мозкової травми // Фармакол. та лік. токсикол. — 2009. — № 3. — С. 20–27.
12. *Мурашук К. М., Іккерт О. В.* Роль системи L-аргінін-оксид азоту у процесах енергозабезпечення щурів різних вікових груп // Вісник Львівськ. ун-ту. — 2007. — Вип. 44. — С. 121–127.
13. *Нагорна Н. В., Четверик Н. А., Федорова А. А.* Енергетичний обмін клітки в нормі й патології. Можливості його оцінки // Клін. геронтол. — 2008. — № 6. — С. 58.
14. *Орлова О. А., Лазарчук О. О.* Вплив парафармацевтика "Він-Віта" на стан енергетичного обміну в дорослих щурів // Укр. мед. альманах. — 2009. — Т. 12, № 5. — С. 124–128.
15. *Сачок В. В., Аршиннікова Л. Л.* Вплив блокаторів кальцієвих каналів, амлодипіну та димедипіну на стан енергетичного обміну в серці щурів за умов адреналінової міокардіодистрофії // Фармакол. та лік. токсикол. — 2012. — № 4. — С. 40–43.
16. *Смирнов А. В., Чалисова Н. И.* Влияние сочетаний аминокислот на развитие органотипической культуры миокарда молодых и старых крыс // Бюл. эксперим. биол. мед. — 2011. — № 4. — С. 445–448.
17. *Соленкова Н. В., Маслов Л. Н., Серебров В. Ю.* и др. Влияние активации K_{ATP} -каналов на электрическую стабильность миокарда при постинфарктном кардиосклерозе // Эксперим. клин. фармакол. — 2004. — 67, № 3. — С. 10–13.

18. *Струтинская Н. А., Струтинский Р. Б., Сагац В. Ф.* Активация митохондриальных АТФ-зависимых калиевых каналов ингибирует открывание циклоспоринчувствительной митохондриальной поры в сердце крыс // Тез. докл. VIII Всерос. конф. "Механизмы функционирования висцеральных систем", посвященной 220-летию со дня рождения К. М. Бэра (Санкт-Петербург, 25–28 сентября 2012 г.). — СПб., 2012. — С. 225.
19. *Твердохлеб И. В.* Гетерогенность миокарда и ее развитие в нормальном кардиомиогенезе. — Днепропетровськ: Пороги, 1996. — 224 с.
20. *Ткаченко Г. М.* Вплив функціонального стану АТФ-залежних калієвих каналів на процеси енергозабезпечення печінки і міокарда у щурів із різною резистентністю до гіпоксії: Автореф. дис. ... канд. біол. наук. — К., 2005. — 34 с.
21. *Ткаченко Г., Кургалюк Н., Іккерт О.* та ін. Роль трансаміназних реакцій у змінах функціонального стану мітохондрій міокарда щурів під впливом модуляторів АТФ-залежних калієвих каналів // Вісник Львівського ун-ту. — 2002. — Вип. 31. — С. 241–248.
22. *Фролькис В. В., Мурадян Х. К.* Экспериментальные пути продления жизни. — Л.: Наука, 1988. — 248 с.
23. *Чорна С. В., Досенко В. Є., Струтинська Н. А.* та ін. Підвищена експресія потенціалзалежного аніонного каналу й аденіннуклеотидтранслокази та чутливість кальційіндукованої митохондриальної пори в серці старих щурів // Фізіол. журн. — 2010. — **56**, № 4. — С. 19–25.
24. *Чорна С. В., Таланов С. А., Струтинська Н. А.* та ін. Вплив тривалих фізичних навантажень на зміни функції серця щурів при ішемії-реперфузії, чутливість кальційіндукованої митохондриальної пори та експресію роз'єднувального білка 3 // Фізіол. журн. — 2010. — **56**, № 1. — С. 13–21.
25. *Шигаева М. И., Грищенко Е. Н., Мурзаева С. В.* и др. Возрастные изменения функционирования митохондриальной системы транспорта калия // Биофизика. — 2010. — **55**, № 6. — С. 1008–1013.
26. *Atlante A., Seccia T. M., Marra E., Passarella S.* The rate of ATP export in the extramitochondrial phase via the adenine nucleotide translocator changes in aging in mitochondria isolated from heart left ventricle of either normotensive or spontaneously hypertensive rats // Mech Ageing Dev. — 2011. — **132**, № 10. — P. 488–495.
27. *Bak M. I., Wei J. Y., Ingwall J. S.* Interaction of hypoxia and aging in the heart: analysis of high energy phosphate content // J. Mol. Cell. Cardiol. — 1998. — **30**, № 3. — P. 661–672.
28. *Bao L., Taskin E., Foster M.* et al. Alterations in ventricular K(ATP) channel properties during aging // Aging Cell. — 2013. — **12**, № 1. — P. 167–176.
29. *Boengler K., Konietzka I., Buechert A.* et al. Loss of ischemic preconditioning's cardioprotection in aged mouse hearts is associated with reduced gap junctional and mitochondrial levels of connexin 43 // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. — 2007. — **292**, № 4. — P. H1764–H1769.
30. *Collier T. J., Coleman P. D.* Divergence of biological and chronological aging: evidence from rodent studies // Neurobiol. Aging. — 1991. — **12**. — P. 685–693.
31. *Dale A. E.* Glucose for the aging heart? // Circulation. — 2007. — **116**. — P. 884–887.
32. *Davydov V. V., Shvets V. N.* Adenine nucleotide and creatine phosphate pool in adult and old rat heart during immobilization stress // Gerontology. — 2002. — **48**, № 2. — P. 81–83.
33. *Dow J., Bhandari A., Kloner R. A.* Ischemic postconditioning's benefit on reperfusion ventricular arrhythmias is maintained in the senescent heart // J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther. — 2008. — **13**, № 2. — P. 141–148.

34. *Drew B., Phaneuf S., Dirks A.* et al. Effects of aging and caloric restriction on mitochondrial energy production in gastrocnemius muscle and heart // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* — 2003. — **284**, № 2. — P. R474–480.
35. *Dutta D., Calvani R., Bernabei R.* et al. Contribution of impaired mitochondrial autophagy to cardiac aging mechanisms and therapeutic opportunities // *Circ. Res.* — 2012. — **110**. — P. 1125–1138.
36. *Fan Q., Chen M., Fang X.* et al. Aging might augment reactive oxygen species (ROS) formation and affect reactive nitrogen species (RNS) level after myocardial ischemia/reperfusion in both humans and rats // *Age (Dordr).* — 2013. — **35**, № 4. — P. 1017–1026.
37. *Fenton R. A., Dobson J. G., Jr.* Reduced adenosine release from the aged mammalian heart // *J. Cell. Physiol.* — 2012. — **227**, № 11. — P. 3709–3714.
38. *Hollingsworth K. G., Blamire A. M., Keavney B. D., Macgowan G. A.* Left ventricular torsion, energetics, and diastolic function in normal human aging // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* — 2012. — **302**, № 4. — P. H885–H892.
39. *Jilkina O., Kuzio B., Grover G. J., Kupriyanov V. V.* Effects of K_{ATP} channel openers, P-1075, pinacidil, and diazoxide, on energetics and contractile function in isolated rat hearts // *J. Molec. Cell. Cardiol.* — 2002. — **34**, Iss. 4. — P. 427–440.
40. *Jovanović A.* Ageing, gender and cardiac sarcolemmal K(ATP) channels // *J. Pharmacol.* — 2006. — **58**, № 12. — P. 1585–1589.
41. *Li D., Qu Y., Tao L.* et al. Inhibition of iNOS protects the aging heart against β -adrenergic receptor stimulation-induced cardiac dysfunction and myocardial ischemic injury // *J. Surg. Res.* — 2006. — **131**, Iss. 1. — P. 64–72.
42. *Lieber S. C., Qiu H., Li Chen* et al. Cardiac dysfunction in aging conscious rats: altered cardiac cytoskeletal proteins as a potential mechanism // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* — 2008. — **295**, № 2. — P. H860–H866.
43. *Minami K., Miki T., Kadowaki T., Seino S.* Roles of ATP-sensitive K^+ channels as metabolic sensors studies of Kir6.x null mice // *Diabetes.* — 2004. — **53**, Suppl. 3. — P. S176–S180.
44. *Modi P., Suleiman M. S., Reeves B. C.* et al. Basal metabolic state of hearts of patients with congenital heart disease: the effects of cyanosis, age, and pathology // *Ann. Thorac. Surg.* — 2004. — **78**, № 5. — P. 1710–1716.
45. *Morita N., Lee J. H., Bapat A.* et al. Glycolytic inhibition causes spontaneous ventricular fibrillation in aged hearts // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* — 2011. — **301**, № 1. — P. H180–H191.
46. *Moslehi J., De Pinho R. A., Sahin E.* Telomeres and mitochondria in the aging heart // *Circ. Res.* — 2012. — **110**. — P. 1226–1237.
47. *Saks, V. A., Chernousova, G. B., Gukovsky, D. E.* et al. Studies of energy transport in heart cells. Mitochondrial isoenzyme of creatine phosphokinase: kinetic properties and regulatory action of Mg^{2+} ions // *Eur. J. Biochem.* — 1975. — **57**. — P. 273–290.
48. *Schulman D., Latchman D. S., Yellon D. M.* Effect of aging on the ability of preconditioning to protect rat hearts from ischemia-reperfusion injury // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* — 2001. — **281**, № 4. — P. H1630–H1636.
49. *Shimmura K.* Effects of caloric restriction on cardiac oxidative stress and mitochondrial bioenergetics: potential role of cardiac sirtuins // *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2013. — 2013: 528935. doi: 10.1155/2013/528935. — 11 p.
50. *Sudhir R., Sukhodub A., Du Q.* et al. 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. — P. 147–155.

Надійшла 25.05.2013

**ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО
ОБЕСПЕЧЕНИЯ МИОКАРДА: ВЛИЯНИЕ АКТИВАТОРОВ
K⁺_{АТФ}-КАНАЛОВ**

К. В. Тарасова, С. Б. Французова

Национальный медицинский университет
им. А. А. Богомольца МЗ Украины, 01601 Киев
*Институт физиологии им. А. А. Богомольца НАН Украины,
01024 Киев

В сравнительном исследовании на взрослых и старых крысах установлено, что энергетический статус миокарда претерпевает адаптивные возрастные изменения. У взрослых крыс под действием активаторов K⁺_{АТФ}-каналов (диазоксид и его фторсодержащего аналога) в миокарде происходит усиление синтеза АТФ. У старых крыс отмечена тенденция к его умеренному снижению, что свидетельствует о мягком разобщении процессов окислительного фосфорилирования. Таким образом, кардиопротекторное действие данных веществ зависит от возраста.

**AGE PECULIARITIES OF ENERGY SUPPLY TO
MYOCARDIUM: EFFECTS OF ACTIVATORS
OF K⁺_{АТФ}-CHANNELS**

K. V. Tarasova, S. B. Frantsuzova

A. A. Bogomolets National Medical University Ministry of
Health Ukraine, 01601 Kyiv
*A. A. Bogomolets Institute of Physiology NAS Ukraine,
01024 Kyiv

The results of comparative study of the adult and old rats revealed adaptive age-related changes in energy supply of the myocardium. The ATP synthesis was intensified in the myocardium of adult rats due to the effect of activators of K⁺_{АТФ}-channels, while in old rats there was a tendency towards its moderate decrease, thus testifying to a mild uncoupling of oxidative phosphorylation processes. A possible conclusion may be that cardioprotecting effect of such substances depends on age.

Відомості про авторів

Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця МОЗ України

К. В. Тарасова — доцент кафедри фізіології, к.м.н. (flokalin@volicable.com)

Інститут фізіології ім. О. О. Богомольця НАН України

С. Б. Французова — пров.н.с. відділу загальної та молекулярної фізіології, д.м.н., професор