

doi : 10.52485/19986173_2021_3_93

УДК: 577.352.4: 575.113.1

Фёдорова А.П., Зайцев Д.Н., Серебрякова О.В.

**KIR6.2 СУБЪЕДИНИЦА АТФ - ЧУВСТВИТЕЛЬНОГО КАЛИЕВОГО КАНАЛА:
ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ, ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МУТАЦИИ***Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 672000, г. Чита, ул. Горького, 39а*

В обзоре приведены сведения о строении АТФ-чувствительных калиевых каналов, принципе их функционирования. Представлена современная информация о физиологической роли субъединицы Kir6.2 АТФ-чувствительных калиевых каналов в различных тканях. Приводится патология, связанная с мутациями в гене KCNJ11, регулирующем работу Kir6.2.

Ключевые слова: АТФ-чувствительные калиевые каналы, Kir6.2, мутации KCNJ11.

Fyodorova A.P., Zaytsev D.N., Serebryakova O.V.

**KIR6.2 SUBUNIT OF THE ATP-SENSITIVE POTASSIUM CHANNEL:
PHYSIOLOGICAL ROLE, GENETIC MUTATIONS***Chita State Medical Academy, Russian Federation, 39a Gorky str., Chita, 672000*

This review contains information about the structure and principles of functioning of ATP-sensitive potassium channels. The article presents information about the physiological role of the Kir6.2 subunit of ATP-sensitive K⁺ channels in various tissues, and the pathology associated with mutations in the KCNJ11 gene, which regulates the work of Kir6.2.

Keywords: ATP-sensitive potassium channels, Kir6.2 subunit, mutations of the KCNJ11 gene.

Калиевые каналы располагаются в клеточных мембранах и регулируют отток и приток ионов калия K⁺ в клетку [1]. Калиевые каналы играют важную роль в формировании мембранных потенциалов, контроле генома, регуляции апоптоза, процессах дифференцировки и роста клеток, сокращении мышечных клеток, регуляции секреции медиатора из нервных окончаний и выделении гормонов [1, 2, 3].

K⁺ каналы составляют наиболее разнообразный класс ионных каналов, что обусловлено, в том числе, большим количеством генов, кодирующих структурные единицы канала [4].

Калиевые каналы аномального выпрямления (Kir) впервые были идентифицированы в скелетных мышцах, преимущественно пропускают входящий ионный ток, поэтому их называли каналами входящего выпрямления [4, 5]. Kir-каналы были обнаружены в кардиомиоцитах, нейронах, клетках крови, остеокластах, эндотелиальных клетках, глиальных клетках, эпителиальных клетках [5]. Они участвуют в регуляции возбудимости и создании мембранного потенциала покоя, регулируют секрецию инсулина в β-клетках. Активация каналов ведет к уменьшению частоты сердечных сокращений и снижению сократимости сердечной мышцы, в условиях ишемии и гипоксии способствует ограничению секреции медиатора в нервной системе [4]. Выделяют семь подсемейств Kir-каналов, которые разделяют на четыре функциональные группы: классические Kir-каналы (Kir2.x); Kir-каналы, управляемые G-белком (Kir3.x); АТФ-чувствительные каналы (Kir6.x); K⁺ транспортные каналы (Kir1.x, Kir4.x, Kir5.x и Kir7.x) [5].

АТФ-чувствительные калиевые каналы (Kir6) класса калиевых каналов аномального выпрямления. Чувствительные к аденозинтрифосфату (АТФ) K⁺ (КАТР) каналы являются гетеротетрамерными белковыми комплексами, содержащими 4 порообразующих Kir6.x (Kir6.1 или Kir6.2) субъединицы и 4 субъединицы регуляторного рецептора сульфонилмочевины SURx (SUR1, SUR2A или SUR2B) [6, 7]. В различных тканях субъединицы связываются в специфических комбинациях с образованием функциональных

КАТР – каналов с различными фармакологическими и электрофизиологическими свойствами [6]. КАТР – каналы локализованы в скелетных мышцах, β -клетках поджелудочной железы, гладких мышцах сосудов, эндотелии сосудов и центральной нервной системе [7].

Kir6.1 является основной субъединицей, формирующей КАТР-канал в клетках гладких мышц. Kir 6.2 является первичной порообразующей субъединицей КАТР-каналов в кардиомиоцитах и β -клетках поджелудочной железы [7]. Kir 6.2 обнаружена также в клетках головного мозга [8]. SUR1 преимущественно экспрессируется в β -клетках поджелудочной железы, SUR2A экспрессируется в миокарде и скелетных мышцах, SUR2B – в гладких мышцах [9]. Коронарный эндотелиальный КАТР-канал представлен комплексом из субъединиц Kir6.1, Kir6.2 и SUR2B [10].

Регуляция работы КАТР-каналов осуществляется посредством АТФ. Повышение внутриклеточной концентрации АТФ ингибирует активность КАТР-каналов, при развитии энергетического дефицита происходит гидролиз АТФ, что приводит к активации каналов [2, 7]. Управляя соотношением внутриклеточного аденозиндифосфата (АДФ)/АТФ, каналы КАТР регулируют отток ионов K^+ через плазматическую мембрану и регулируют мембранный потенциал [11]. Другие метаболические факторы, включая РН, оксид азота, эйкозаноиды, сероводород, гормоны и нейротрансмиттеры также могут влиять на активность КАТР-каналов [7]. Особенностью этих каналов является высокая чувствительность к большому количеству фармакологических средств (никорандил, кромакалим, пинацидил и диазоксид), которые, взаимодействуя с субъединицами SUR, активируют канал [7]. Блокаторами КАТР-каналов являются лидокаин, глибенкламид, фентоламин, толбутамид, циклазидол [1].

В геноме человека два гена кодируют субъединицы Kir6: *KCNJ8* кодирует Kir6.1, а *KCNJ11* – Kir6.2. Субъединицы SUR1 и SUR2 кодируются генами *ABCC8*, *ABCC9*, соответственно [7].

Физиологическая роль Kir6.2 В β -клетках поджелудочной железы КАТР-каналы являются сенсорами глюкозы и представлены гетеромерами Kir6.2/SUR1. В ответ на изменение соотношения концентраций АТФ и АДФ в β -клетках каналы закрываются и останавливают отток ионов K^+ , что приводит к деполяризации мембраны, активации потенциал-активируемых кальциевых каналов, увеличению уровня внутриклеточного кальция и секреции инсулина [1, 2, 12]. Изменение концентрации АТФ/АДФ является физиологической реакцией на повышение уровня глюкозы в крови здоровых людей [12]. Лекарственные препараты из группы сульфонилмочевины, а также другие секретогены оказывают ингибирующее действие на КАТР-каналы, в связи с чем они являются физиологическими мишенями при лечении сахарного диабета 2 типа (СД 2 типа) [12].

В кардиомиоцитах человека КАТР-каналы состоят из Kir6.2/SUR2A субъединиц, которые с высокой плотностью экспрессируются в сарколемме [1]. КАТР-каналы в кардиомиоцитах находятся в закрытом состоянии и открываются в условиях гипоксии и ишемии. При ишемии снижается внутриклеточная концентрация АТФ, происходит открытие канала, увеличение тока ионов K^+ из цитоплазмы и укорочение потенциала действия. Это приводит к уменьшению возбудимости и сократимости сердечной мышцы [2]. Активация КАТР-каналов, вызывающая уменьшение активности кардиомиоцитов, способствует метаболической адаптации миокарда к ишемии [1]. Повышенный уровень экспрессии SUR2A в сердце продемонстрирован как фактор защиты миокарда от ишемии, гипоксии и других типов метаболического стресса [13].

В кровеносных сосудах за счет КАТР-каналов происходит регуляция сосудистого тонуса. Активация Kir6.1, Kir6.2 приводит к вазодилатации (например, при воздействии эндотелина, ацетилхолина), ингибирование канала приводит к вазоконстрикции, например при действии ангиотензина II [14].

Патология, связанная с мутациями *KCNJ11* (Kir6.2). В последних исследованиях сообщено о 953 вариантах мутаций в двух генах *KCNJ11* и *ABCC8*, кодирующих

субъединицы Kir6.2 и SUR1 КАТР-каналов в б-клетках поджелудочной железы и играющих роль в развитии врожденного гиперинсулинизма и моногенного диабета [15]. Активирующие мутации снижают вероятность закрытия КАТР-канала в присутствии АТФ, что приводит к снижению секреции инсулина [16, 17]. Активирующие мутации производят ряд фенотипов, которые коррелируют со степенью снижения чувствительности канала к АТФ. Чем больше снижение чувствительности канала, тем тяжелее клинический фенотип [18]. Существуют мутации, которые вызывают небольшое снижение чувствительности к АТФ. Они приводят к постоянному или транзиторному неонатальному диабету, вызывают диабет в молодом возрасте или повышают риск СД 2 типа [18]. С другой стороны, существуют мутации, которые делают канал нечувствительным к АТФ и вызывают в дополнение к диабету неврологические нарушения [18].

Инактивирующие мутации *KCNJ11* и *ABCC8* вызывают чрезмерную секрецию инсулина, что приводит к врожденному гиперинсулинизму. Инактивирующая аутосомно-рецессивная мутация вызывает стойкую гиперинсулинемическую гипогликемию у грудных детей, характеризующуюся полной потерей стимулированного глюкозой высвобождения инсулина [16]. Инактивирующие доминантные мутации вызывают обычно легкие формы врожденного гиперинсулинизма [19].

Однонуклеотидные полиморфизмы (ОНП) гена *KCNJ11* *rs5215*, *rs5218*, *rs2285676*, *rs886288* в ряде исследований описаны как факторы предрасположенности к СД 2 типа [7, 20, 21, 22]. Показана связь вариантов *E23K*, *A190A* (*c.570C>T*, *rs5218*) и *I337V* (*c.1009G>A*) в гене *KCNJ11* с восприимчивостью к артериальной гипертензии в азиатской популяции [7, 20, 22].

В исследовании F. Fedele et al. (2013) на группе больных с показаниями к коронарной ангиографии был выявлен генотип *KCNJ11 rs5215*, который присутствовал у пациентов с анатомически и функционально нормальными коронарными артериями и, вероятно, представляет собой независимый защитный фактор в развитии ишемической болезни сердца (ИБС) [23]. Аналогичные результаты получены P. Severino et al. в 2020 году. При многомерном анализе выявлен генотип *KCNJ11 rs5215*, вероятно являющийся защитным фактором от ИБС [24].

Наиболее изученным ОНП *KCNJ11* является *rs5219* (*c.67A>G*, *p.Lys23Glu*) [25]. *KCNJ11 rs5219* представлен в клинических исследованиях как фактор риска СД 2 типа, также ассоциировался с артериальной гипертензией, неблагоприятным ремоделированием миокарда левого желудочка у лиц с артериальной гипертензией, с развитием желудочковых аритмий у пациентов с дилатационной кардиомиопатией, встречался у людей с застойной сердечной недостаточностью [7, 26, 27, 28]. Выявлена связь *KCNJ11 rs5219* со скоростью клубочковой фильтрации у больных СД 2 типа и хронической болезнью почек [29]. Показано, что у лиц с сердечной недостаточностью имеется связь полиморфизма с аномальными результатами сердечно-легочного стресс-теста, что позволяет прогнозировать неблагоприятный исход у пациентов с сердечной недостаточностью [7, 30].

Исследования показали, что изменения генов, кодирующих субъединицы КАТР - каналов Kir6.2 и SUR, могут также обуславливать различный фармакологический ответ на лекарственные препараты при лечении сахарного диабета 2 типа [31, 32].

Заключение. АТФ-чувствительные калиевые каналы являются метаболическими сенсорами, обеспечивая связь между энергетическими потребностями клетки и мембранным потенциалом. Kir6.2 субъединица АТФ-чувствительных калиевых каналов играет важную роль в физиологических и патофизиологических процессах в разных тканях. Широкий спектр мутаций и полиморфных вариантов в гене *KCNJ11* (Kir6.2) ассоциируется с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, нарушениями секреции инсулина, индивидуальным фармакологическим ответом на лекарственное воздействие. Клеточная и тканевая специфичность Kir6.2 и ее генетические варианты определяют перспективы дальнейшего изучения роли АТФ-чувствительных калиевых каналов при различной кардиоваскулярной патологии и метаболических нарушениях, а также возможности

выявления новых генотип-фенотипических ассоциаций и разработки персонализированных подходов к лечению.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Исследование не имело финансовой поддержки.

Вклад каждого автора в работу:

Фёдорова А.П. -50% (анализ литературы по теме исследования, написание текста статьи, научное редактирование, техническое редактирование),

Зайцев Д.Н. – 30% (научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи),

Серебрякова О.В. – 20% (научное редактирование).

Список литературы:

1. Мельников К.Н., Вислобоков А.И., Колпакова М.Э., Борисова В.А., Игнатов Ю.Д. Калиевые ионные каналы клеточных мембран. Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2009. 1. 3-27.
2. Миронов Н.Ю., Голицын С.П. Калиевые каналы клеток проводящей системы сердца и рабочего миокарда: структурно-функциональные особенности, патофизиологическое и клиническое значение. Кардиология. 2013. 11. 66-73.
3. Гризель А.В. Механизмы активации потенциалуправляемых калиевых каналов. Acta Naturae. 2014. 4 (23). 12-28.
4. Зефилов А.Л., Ситдикова Г.Ф. Ионные каналы возбудимой клетки (структура, функция, патология). Казань. 2010. 270.
5. 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.
6. Aziz Q., Li Y., Anderson N., Ojake L., Tsisanova E., Tinker A. Molecular and functional characterization of the endothelial ATP-sensitive potassium channel. J Biol Chem. 2017. 292 (43). 17587-17597. DOI 10.1074/jbc.M117.810325.
7. Huang Y., Hu D., Huang C., Nichols C.G. Genetic Discovery of ATP-Sensitive K⁺ Channels in Cardiovascular Diseases. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2019. 12 (5). e007322. DOI 10.1161/CIRCEP.119.007322.
8. Castro L., Noelia M., Vidal-Jorge M., Sánchez-Ortiz D., Gándara D., Martínez-Saez E., Cicuéndez M., Poca M.A., Simard J.M., Sahuquillo J. Kir6.2, the Pore-Forming Subunit of ATP-Sensitive K⁺ Channels, Is Overexpressed in Human Posttraumatic Brain Contusions. J Neurotrauma. 2019. 36 (1). 165-175. DOI 10.1089/neu.2017.5619.
9. Shi W.W., Yang Y., Shi Y., Jiang C. K(ATP) channel action in vascular tone regulation: from genetics to diseases. Sheng Li Xue Bao. 2012. 64 (1). 1-13.
10. Yoshida H., Feig J.E., Morrissey A., Ghiu I.A., Artman M., Coetzee W.A. K ATP channels of primary human coronary artery endothelial cells consist of a heteromultimeric complex of Kir6.1, Kir6.2, and SUR2B subunits. J Mol Cell Cardiol. 2004. 37 (4). 857-69. DOI 10.1016/j.yjmcc.2004.05.022.
11. Wu J.X., Ding D., Wang M., Kang Y., Zeng X., Chen L. Ligand binding and conformational changes of SUR1 subunit in pancreatic ATP-sensitive potassium channels. Protein Cell. 2018. 9 (6). 553-567. DOI 10.1007/s13238-018-0530-y.
12. Walczewska-Szewc K., Nowak W. Structural Determinants of Insulin Release: Disordered N-Terminal Tail of Kir6.2 Affects Potassium Channel Dynamics through Interactions with Sulfonylurea Binding Region in a SUR1 Partner. J Phys Chem B. 2020. 124 (29). 6198-6211. DOI 10.1021/acs.jpcc.0c02720.
13. Du Q., Jovanović S., Sukhodub A., Ngoi Y.S., Lal A., Zheleva M., Jovanović A. Insulin down-regulates cardioprotective SUR2A in the heart-derived H9c2 cells: A possible explanation for some adverse effects of insulin therapy. Biochem Biophys Rep. 2018. 16. 12-18. DOI 10.1016/j.bbrep.2018.08.005

14. Циркин В. И., Трухина В. И., Трухин А. Н. Нейрофизиология: основы нейрофизиологии. Учебник для вузов. Москва. Юрайт. 2020. 504.
15. De Franco E., Saint-Martin C., Brusgaard K., Knight Johnson A.E., Aguilar-Bryan L., Bowman P., Arnoux J.B., Larsen A.R., Sanyoura M., Greeley S., Calzada-León R., Harman B., Houghton J., Nishimura-Meguro E., Laver T.W., Ellard S., Del Gaudio D., Christesen H.T., Bellanné-Chantelot C., Flanagan S.E. Update of variants identified in the pancreatic β -cell KATP channel genes KCNJ11 and ABCC8 in individuals with congenital hyperinsulinism and diabetes. *Hum Mutat.* 2020. 41 (5). 884-905. DOI 10.1002/humu.23995.
16. Barrett T.G. Differential diagnosis of type 1 diabetes: which genetic syndromes need to be considered? *Pediatr Diabetes.* 2007. 6. 15-23. DOI 10.1111/j.1399-5448.2007.00278.x.
17. Ashcroft F.M., Puljung M.C., Vedovato N. Neonatal Diabetes and the KATP Channel: From Mutation to Therapy. *Trends Endocrinol Metab.* 2017. 28 (5). 377-387. DOI 10.1016/j.tem.2017.02.003.
18. Hashimoto Y., Dateki S., Hirose M., Satomura K., Sawada H., Mizuno H., Sugihara S., Maruyama K., Urakami T., Sugawara H., Shirai K., Yorifuji T. Molecular and clinical features of KATP - channel neonatal diabetes mellitus in Japan. *Pediatr Diabetes.* 2017. 18 (7). 532-539. DOI 10.1111/pedi.12447.
19. Demirbilek H., Rahman S.A., Buyukyilmaz G.G., Khalid H. Diagnosis and treatment of hyperinsulinaemic hypoglycaemia and its implications for paediatric endocrinology. *Int J Pediatr Endocrinol.* 2017. 9. DOI 10.1186/s13633-017-0048-8.
20. Koo B.K., Cho Y.M., Park B.L., Cheong H.S., Shin H.D., Jang H.C., Kim S.Y., Lee H.K., Park K.S. Polymorphisms of KCNJ11 (Kir6.2 gene) are associated with Type 2 diabetes and hypertension in the Korean population. *Diabet Med.* 2007. 24 (2). 178-86. DOI 10.1111/j.1464-5491.2006.02050.x.
21. Haghvirdizadeh P., Mohamed Z., Abdullah N.A., Haghvirdizadeh P., Haerian M.S., Haerian B.S. KCNJ11: Genetic Polymorphisms and Risk of Diabetes Mellitus. *J Diabetes Res.* 2015. 908152. DOI 10.1155/2015/908152.
22. Zhuang L., Zhao Y., Zhao W., Li M., Yu M., Lu M., Zhang R., Ge X., Zheng T., Li C., Yin J., Yin J., Bao Y., Liu L., Jia W., Liu Y. The E23K and A190A variations of the KCNJ11 gene are associated with early-onset type 2 diabetes and blood pressure in the Chinese population. *Mol Cell Biochem.* 2015. 404 (1-2). 133-41. DOI 10.1007/s11010-015-2373-7.
23. Fedele F., Mancone M., Chilian W.M., Severino P., Canali E., Logan S., De Marchis M.L., Volterrani M., Palmirotta R., Guadagni F. Role of genetic polymorphisms of ion channels in the pathophysiology of coronary microvascular dysfunction and ischemic heart disease. *Basic Res Cardiol.* 2013. 108 (6). 387. DOI 10.1007/s00395-013-0387-4.
24. Severino P., D'Amato A., Netti L., Pucci M., Mariani M.V., Cimino S., Birtolo L.I., Infusino F., De Orchi P., Palmirotta R., Lovero D., Silvestris F., Caputo V., Pizzuti A., Miraldi F., Maestrini V., Mancone M., Fedele F. Susceptibility to ischaemic heart disease: Focusing on genetic variants for ATP-sensitive potassium channel beyond traditional risk factors. *Eur J Prev Cardiol.* 2020. 2. 2047487320926780. DOI 10.1177/2047487320926780.
25. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/variation/8678/> (дата обращения: 07.05.2021)
26. Xi H.L., Liu J.F., Li L., Wan J. Relationship between dilated cardiomyopathy and the E23K and I337V polymorphisms in the Kir6.2 subunit of the KATP channel. *Genet Mol Res.* 2013. 12 (4). 4383-92. DOI 10.4238/2013.October.10.4.
27. Reyes S., Terzic A., Mahoney D.W., Redfield M.M., Rodeheffer R.J., Olson T.M. K(ATP) channel polymorphism is associated with left ventricular size in hypertensive individuals: a large-scale community-based study. *Hum Genet.* 2008. 123 (6). 665-7. DOI 10.1007/s00439-008-0519-3.
28. Han Y.Y., Wang L.J., Zhang L., Ma K.T., Li L., Si J.Q. Association between potassium channel SNPs and essential hypertension in Xinjiang Kazak Chinese patients. *Exp Ther Med.* 2017. 14 (3). 1999-2006. DOI 10.3892/etm.2017.4734.

29. Железнякова А.В., Викулова О.К., Савельева С.А., Носиков В.В., Шестакова М.В. Полиморфный маркер rs5219 гена KCNJ11 показал достоверную ассоциацию со скоростью клубочковой фильтрации при хронической болезни почек у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Проблемы Эндокринологии. 2016. 62 (5). 11-12. DOI 10.14341/probl201662511-12.
30. Reyes S., Park S., Johnson B.D., Terzic A., Olson T.M. KATP channel Kir6.2 E23K variant overrepresented in human heart failure is associated with impaired exercise stress response. Hum Genet. 2009. 126 (6). 779-789. DOI 10.1007/s00439-009-0731-9.
31. Поздняков Н.О., Каграманян И.Н., Мирошников А.Е., Емельянов Е.С., Груздева А.А., Сироткина А.М., Духанина И.А., Милкина А.А., Хохлов А.А., Поздняков С.О. Фармакогенетические аспекты в терапии сахарного диабета 2-го типа. Acta Biomedica Scientifica. 2020. 5 (3). 13-23. DOI 10.29413/ABS.2020-5.3.2
32. Шорохова П.Б., Загородникова К.А., Баранов В.Л., Ворохобина Н.В. Значение полиморфизма в генах KCNJ11, ABCC8 и TCF7L2 для ответа на терапию основными группами пероральных сахароснижающих препаратов. Фармакогенетика и Фармакогеномика. 2018. 1. 9-14. DOI 10.24411/2588-0527-2018-10002.

References:

1. Mel'nikov K.N., Vislobokov A.I., Kolpakova M.E., Borisova V.A., Ignatov Yu.D. Potassium of ionic channels of cellular membranes. Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoy terapii. 2009. 1. 3-27. in Russian.
2. Mironov N.Yu., Golitsyn S.P. Cardiac potassium channels: molecular structure, physiology, pathophysiology and therapeutic implications. Kardiologiya. 2013. 11. 66-73. in Russian.
3. Grizel' A.V. Mechanisms of activation of voltage-gated potassium channels. Acta Naturae. 2014. 4 (23). 12-28. in Russian.
4. Zefirov A.L., Sitdikova G.F. Ion channels of excitable cell (structure, function, pathology). Kazan'. 2010. 270. in Russian.
5. 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.
6. Aziz Q., Li Y., Anderson N., Ojake L., Tsisanova E., Tinker A. Molecular and functional characterization of the endothelial ATP-sensitive potassium channel. J Biol Chem. 2017. 292 (43). 17587-17597. DOI 10.1074/jbc.M117.810325.
7. Huang Y., Hu D., Huang C., Nichols C.G. Genetic Discovery of ATP-Sensitive K⁺ Channels in Cardiovascular Diseases. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2019. 12 (5). e007322. DOI 10.1161/CIRCEP.119.007322.
8. Castro L., Noelia M., Vidal-Jorge M., Sánchez-Ortiz D., Gándara D., Martínez-Saez E., Cicuéndez M., Poca M.A., Simard J.M., Sahuquillo J. Kir6.2, the Pore-Forming Subunit of ATP-Sensitive K⁺ Channels, Is Overexpressed in Human Posttraumatic Brain Contusions. J Neurotrauma. 2019. 36 (1). 165-175. DOI 10.1089/neu.2017.5619.
9. Shi W.W., Yang Y., Shi Y., Jiang C. K(ATP) channel action in vascular tone regulation: from genetics to diseases. Sheng Li Xue Bao. 2012. 64 (1). 1-13.
10. Yoshida H., Feig J.E., Morrissey A., Ghiu I.A., Artman M., Coetzee W.A. K ATP channels of primary human coronary artery endothelial cells consist of a heteromultimeric complex of Kir6.1, Kir6.2, and SUR2B subunits. J Mol Cell Cardiol. 2004. 37 (4). 857-69. DOI 10.1016/j.yjmcc.2004.05.022.
11. Wu J.X., Ding D., Wang M., Kang Y., Zeng X., Chen L. Ligand binding and conformational changes of SUR1 subunit in pancreatic ATP-sensitive potassium channels. Protein Cell. 2018. 9 (6). 553-567. DOI 10.1007/s13238-018-0530-y.
12. Walczewska-Szewc K., Nowak W. Structural Determinants of Insulin Release: Disordered N-Terminal Tail of Kir6.2 Affects Potassium Channel Dynamics through Interactions with

- Sulfonylurea Binding Region in a SUR1 Partner. *J Phys Chem B*. 2020. 124 (29). 6198-6211. DOI 10.1021/acs.jpcc.0c02720.
13. Du Q., Jovanović S., Sukhodub A., Ngoi Y.S., Lal A., Zheleva M., Jovanović A. Insulin down-regulates cardioprotective SUR2A in the heart-derived H9c2 cells: A possible explanation for some adverse effects of insulin therapy. *Biochem Biophys Rep*. 2018. 16. 12-18. DOI 10.1016/j.bbrep.2018.08.005.
 14. Tsirkin V. I., Trukhina V. I., Trukhin A. N. *Neurophysiology: fundamentals of neurophysiology*. University textbook. Moskva. Yurayt. 2020. 504. in Russian.
 15. De Franco E., Saint-Martin C., Brusgaard K., Knight Johnson A.E., Aguilar-Bryan L., Bowman P., Arnoux J.B., Larsen A.R., Sanyoura M., Greeley S., Calzada-León R., Harman B., Houghton J., Nishimura-Meguro E., Laver T.W., Ellard S., Del Gaudio D., Christesen H.T., Bellanné-Chantelot C., Flanagan S.E. Update of variants identified in the pancreatic β -cell KATP channel genes KCNJ11 and ABCC8 in individuals with congenital hyperinsulinism and diabetes. *Hum Mutat*. 2020. 41 (5). 884-905. DOI 10.1002/humu.23995.
 16. Barrett T.G. Differential diagnosis of type 1 diabetes: which genetic syndromes need to be considered? *Pediatr Diabetes*. 2007. 6. 15-23. DOI 10.1111/j.1399-5448.2007.00278.x.
 17. Ashcroft F.M., Puljung M.C., Vedovato N. Neonatal Diabetes and the KATP Channel: From Mutation to Therapy. *Trends Endocrinol Metab*. 2017. 28 (5). 377-387. DOI 10.1016/j.tem.2017.02.003.
 18. Hashimoto Y., Dateki S., Hirose M., Satomura K., Sawada H., Mizuno H., Sugihara S., Maruyama K., Urakami T., Sugawara H., Shirai K., Yorifuji T. Molecular and clinical features of KATP - channel neonatal diabetes mellitus in Japan. *Pediatr Diabetes*. 2017. 18 (7). 532-539. DOI 10.1111/pedi.12447.
 19. Demirbilek H., Rahman S.A., Buyukyilmaz G.G., Khalid H. Diagnosis and treatment of hyperinsulinaemic hypoglycaemia and its implications for paediatric endocrinology. *Int J Pediatr Endocrinol*. 2017. 9. DOI 10.1186/s13633-017-0048-8.
 20. Koo B.K., Cho Y.M., Park B.L., Cheong H.S., Shin H.D., Jang H.C., Kim S.Y., Lee H.K., Park K.S. Polymorphisms of KCNJ11 (Kir6.2 gene) are associated with Type 2 diabetes and hypertension in the Korean population. *Diabet Med*. 2007. 24 (2). 178-86. DOI 10.1111/j.1464-5491.2006.02050.x.
 21. Haghvirdizadeh P., Mohamed Z., Abdullah N.A., Haghvirdizadeh P., Haerian M.S., Haerian B.S. KCNJ11: Genetic Polymorphisms and Risk of Diabetes Mellitus. *J Diabetes Res*. 2015. 2015. 908152. DOI 10.1155/2015/908152.
 22. Zhuang L., Zhao Y., Zhao W., Li M., Yu M., Lu M., Zhang R., Ge X., Zheng T., Li C, Yin J., Yin J., Bao Y., Liu L., Jia W., Liu Y. The E23K and A190A variations of the KCNJ11 gene are associated with early-onset type 2 diabetes and blood pressure in the Chinese population. *Mol Cell Biochem*. 2015. 404 (1-2). 133-41. DOI 10.1007/s11010-015-2373-7.
 23. Fedele F., Mancone M., Chilian W.M., Severino P., Canali E., Logan S., De Marchis M.L., Volterrani M., Palmirotta R., Guadagni F. Role of genetic polymorphisms of ion channels in the pathophysiology of coronary microvascular dysfunction and ischemic heart disease. *Basic Res Cardiol*. 2013. 108 (6). 387. DOI 10.1007/s00395-013-0387-4.
 24. Severino P., D'Amato A., Netti L., Pucci M., Mariani M.V., Cimino S., Birtolo L.I., Infusino F., De Orchi P., Palmirotta R., Lovero D., Silvestris F., Caputo V., Pizzuti A., Miraldi F., Maestrini V., Mancone M., Fedele F. Susceptibility to ischaemic heart disease: Focusing on genetic variants for ATP-sensitive potassium channel beyond traditional risk factors. *Eur J Prev Cardiol*. 2020. 2. 2047487320926780. DOI 10.1177/2047487320926780.
 25. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/variation/8678/> (дата обращения: 07.05.2021)
 26. Xi H.L., Liu J.F., Li L., Wan J. Relationship between dilated cardiomyopathy and the E23K and I337V polymorphisms in the Kir6.2 subunit of the KATP channel. *Genet Mol Res*. 2013. 12(4). 4383-92. DOI 10.4238/2013.October.10.4.
 27. Reyes S., Terzic A., Mahoney D.W., Redfield M.M., Rodeheffer R.J., Olson T.M. K(ATP) channel polymorphism is associated with left ventricular size in hypertensive individuals: a

- large-scale community-based study. *Hum Genet.* 2008. 123 (6). 665-7. DOI 10.1007/s00439-008-0519-3.
28. Han Y.Y., Wang L.J., Zhang L., Ma K.T., Li L., Si J.Q. Association between potassium channel SNPs and essential hypertension in Xinjiang Kazak Chinese patients. *Exp Ther Med.* 2017. 14 (3). 1999-2006. DOI 10.3892/etm.2017.4734.
29. Zheleznyakova A.V., Vikulova O.K., Savelyeva S.A., Nosikov V.V., Shestakova M.V. An analysis of the association between a polymorphism rs5219 of KCNJ11 and GFR in CKD development in patients with type 2 diabetes in Russian population. *Problems of Endocrinology.* 2016. 62 (5). 11-12. in Russian. DOI 10.14341/probl201662511-12.
30. Reyes S., Park S., Johnson B.D., Terzic A., Olson T.M. KATP channel Kir6.2 E23K variant overrepresented in human heart failure is associated with impaired exercise stress response. *Hum Genet.* 2009. 126 (6). 779-789. DOI 10.1007/s00439-009-0731-9.
31. Pozdnyakov N.O., Kagarmanyan I.N., Miroshnikov A.E., Emelyanov E.S., Gruzdeva A.A., Sirotkina A.M., Dukhanina I.A., Milkina A.A., Khokhlov A.A., Pozdnyakov S.O. Pharmacogenetic Aspects of Type 2 Diabetes Treatment. *Acta Biomedica Scientifica.* 2020. 5 (3). 13-23. in Russian. DOI 10.29413/ABS.2020-5.3.2.
32. Shorokhova P.B., Zagorodnikova K.A., Baranov V.L., Vorokhobina N.V. The value polymorphism in gen KCNJ11, ABCC8 and TCF7L2 for response to therapy of the main oral hypoglycemic drugs. *Pharmacogenetics and Pharmacogenomics.* 2018. 1. 9-14. in Russian. DOI 10.24411/2588-0527-2018-10002.