

Р.Б. Струтинський, Р.А. Ровенець, Н.А. Струтинська, О.П. Нещерет, О.О. Мойбенко

Вплив активації аденозинтрифосфатчутливих калієвих каналів флокаліном на функцію серцево-судинної системи

В досліджах in vivo на анестезованих собаках вивчено вплив фторвмісного активатора АТФ-чутливих калієвих (K_{ATP}) каналів флокаліну, введеного внутрішньовенно в дозах від 0,01 до 1,5 мг/кг на кардіогемодинаміку. Показано, що він дозозалежно знижує системний артеріальний тиск, перфузійний тиск у коронарних судинах і загально-периферичний опір судин з максимальними ефектами $56,8 \pm 2,7$, $22,4 \pm 4,7$ та $47,2\% \pm 6,5\%$ відповідно, викликає розвиток кардіодепресорних реакцій у роботі серця, що проявляються в зменшенні тиску у лівому шлуночку, швидкості наростання (dP/dt_{max}) і зменшення (dP/dt_{min}) тиску в ньому з найбільшими ефектами $37,1 \pm 5,1$, $51,2 \pm 9,4$ та $55,6\% \pm 6,9\%$ відповідно при дозі флокаліну 1,5 мг/кг. Зменшує хвилинний об'єм крові та частоту серцевих скорочень з максимальним ефектом $23,1 \pm 12,7$ та $19,2\% \pm 1,7\%$ відповідно при дозі 1,0 мг/кг. Слід зауважити, що частота серцевих скорочень та загально-периферичний опір значно знижуються лише при великих дозах флокаліну – 1 та 1,5 мг/кг. Таким чином, показано, що активація K_{ATP} -каналів флокаліном призводить до дозозалежного зниження судинного тону та скоротливої активності міокарда. Ключові слова: аденозинтрифосфатчутливі калієві канали, флокалін, кардіогемодинаміка, судинний тиск, кардіодепресорні реакції.

ВСТУП

Флокалін відноситься до фторвмісних активаторів АТФ-чутливих калієвих (K_{ATP}) каналів сарколемальної та мітохондріальної клітинних мембран підродиної ціаногуанідинів [3,17]. Основним принципом його дії, як і всіх сполук такого типу, є гіперполяризація сарколемальної та деполяризація внутрішньої мітохондріальної мембран клітин. Суть його дії полягає в тому, що відкривання каналів у сарколемальній мембрані судинних, гладеньком'язових клітин призводить до їх розслаблення, розширення судин та збільшення кровотоку. Гіперполяризація мембран у кардіоміоцитах зменшує тривалість рефрактерного періоду потенціалу дії, під час якого кальцій надходить в клітину, зокрема через кальцієві канали L-типу, та відповідно, його внутрішньоклітинну концентрацію, внаслідок чого зменшується скоротлива активність міокарда. На показ-

ники кардіогемодинаміки може впливати також пригнічення активності Ca^{2+} -залежних ферментів і, відповідно, зміна метаболічних процесів. У попередніх дослідженнях in vitro показано дозозалежну вазодилататорну дію флокаліну на препарати ізольованих смужок аорти та коронарні судини ізольованого та перфузованого за Лангендорфом серця шурів і морських свинок [8, 10]. Вивчено також вплив флокаліну на системний артеріальний тиск (САТ) в експериментах in vivo [15]. Крім того, на ізольованих за Лангендорфом серцях показано, що в дозах 1–10 мкмоль/л він практично не змінює скоротливу активність серця [10]. Водночас широкого дослідження ефектів флокаліну в експериментах in vivo не проводилося.

Метою нашої роботи було дослідження впливу флокаліну на показники кардіогемодинаміки в експериментах in vivo на великих тваринах.

© Р.Б. Струтинський, Р.А. Ровенець, Н.А. Струтинська, О.П. Нещерет, О.О. Мойбенко

МЕТОДИКА

Експерименти проводили на безпородних собаках ($n=7$) різної статі масою від 17 до 23 кг під хлоразо-уретановим наркозом (хлоралоза – 0,07 та уретан – 0,35 г/кг, внутрішньовенно) при закритій грудній клітці та збереженні природного дихання (детально метод описаний [11]). Перфузія коронарних судин з постійним об'ємом крові давала можливість слідкувати за змінами судинного тону. САТ і тиск у лівому шлуночку (ТЛШ) реєстрували електроманометром через катетер у аорті та порожнині шлуночка. Хвилинний об'єм крові (ХОК) визначали методом термодилуції [2]. Зміни скоротливості міокарда лівого шлуночка оцінювали за допомогою першої похідної тиску у шлуночку (dP/dt). Реєстрацію гемодинамічних параметрів проводили протягом всього дослідження за допомогою полікардіографа "Mingograph-82" ("Siemens-Elema", Швеція).

Флокалін розчиняли в диметилацетаміді (на 5 мг флокаліну – 0,1 мл диметилацетаміду) та вводили в дозах від 0,01 до 1,5 мг/кг внутрішньовенно. В окремі серії експериментів в аналогічних дозах вводили сам розчинник, для виявлення можливих впливів на показники гемодинаміки.

Отримані результати обробляли математично методом варіаційної статистики за допомогою комп'ютерної програми Origin 7.0. Достовірність результатів визначали за критерієм t Стьюдента. Значення $P < 0,05$ розглядали як статистично достовірні.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Встановлено, що внутрішньовенне введення флокаліну в експериментах *in vivo* дозозалежно знижує САТ і розширює коронарні судини (рис. 1). Виявлено, що його порогова доза становить 0,05 мг/кг і відповідає незначній дилататорній реакції амплітудою у середньому $9,5 \% \pm 2,0 \%$ (для САТ, $n=7$, $P < 0,05$) та $6,71 \% \pm 0,64\%$ ($n=7$, $P < 0,05$) для перфузійного тиску в коронарних судинах (ПКТ). Збільшення дози призводило до послі-

довного дозозалежного зменшення значення цих показників. Вплив флокаліну на САТ нами був детально описаний раніше [15]. Слід зауважити, що лімітом для збільшення його дози в експериментах *in vivo* (понад 1,5 мг/кг) було критичне зниження саме цього показника (див. рис. 1). Проте застосування такої дози флокаліну в терапевтичних цілях не є доречним, адже його оптимальними кардіопротекторними дозами в експериментах з гострою ішемією та реперфузією міокарда доцільно вважати 0,1–0,2 мг/кг (що менше у 15 та 7,5 раза) [3, 7].

Максимальне зниження ПКТ – на $22,44 \% \pm 4,67\%$ або на $28,92$ мм рт.ст. $\pm 5,46$ мм рт.ст. ($n=5$, $P < 0,05$) при вихідному рівні тиску $130,29$ мм рт.ст. $\pm 5,82$ мм рт.ст. також реєстрували при введенні максимальної дози флокаліну – 1,5 мг/кг (див. рис. 1). Ці результати добре корелюють з отриманими раніше в експериментах *in vitro* на ізольованих, перфузованих за Лангендорфом серцях самців морської свинки, де максимальне зменшення ПКТ становило $22,1\% \pm 4,7\%$ від вихідного рівня та відбувалося при концентрації 10 мкмоль/л [10]. Вазодилататорні ефекти флокаліну є швидкими і сягають свого максимуму протягом 2–4 хв після вну-

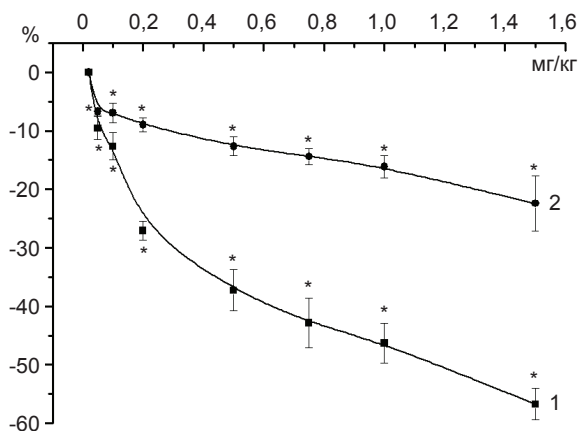


Рис. 1. Залежність (крива доза-ефект) системного артеріального тиску (1) та перфузійного тиску в коронарних судинах (2) від введеної дози флокаліну (в відсотках від вихідного рівня) в експериментах на анестезованих собаках. * $P < 0,05$ порівняно з вихідним рівнем

трішньовенного введення в експериментах *in vivo*, що може бути досить перспективним у разі термінового зняття коронарспазмів у клініці. Слід зауважити, що вазодилаторні ефекти в відповідь на введення флокаліну були отримані за умов, близьких до фізіологічних, де вихідний рівень САТ і ПКТ становив у середньому 121,5 та 130,3 мм рт.ст. відповідно. Цілком можливо, що зменшення судинного тиску при дії флокаліну в умовах гіпертензії повинно бути значно сильнішим. Щодо використання активаторів $K_{AT\Phi}$ -каналів у терапевтичних цілях (Hyperstat[®], Loniten[®], Rogaine[®], Adancor[®], Pindac[®] тощо) при артеріальній та легеневій гіпертензії, гіпертензивних кризах і стенокардії, то саме вони використовуються при особливо важких формах цих захворювань, резистивних до комбінованої терапії іншими гіпотензивними засобами [1]. Отже, зважаючи на значно меншу токсичність флокаліну порівняно з закордонними аналогами (у 3–4 рази), він є досить перспективним лікарським засобом [3, 4, 9].

Відповідно до зниження артеріального тиску при збільшенні активації $K_{AT\Phi}$ -каналів, дозозалежним чином зменшувався загальнопериферичний опір (ЗПО) судин (рис. 2). Водночас зниження ХОК дещо запобігало цьому – зокрема, при дозах флокаліну – 0,1 та 0,5 мг/кг – ЗПО майже не відрізнявся від вихідного рівня. При збільшенні дози до 1 та 1,5 мг/кг він значно зменшувався, а саме на $20,14 \pm 7,09$ та $47,17\% \pm 6,45\%$ (для обох $n=5$, $P<0,05$) відповідно.

У разі введення флокаліну дещо знижувався ХОК, з максимальним ефектом при введенні дози 1,0 мг/кг – на $23,13\% \pm 12,66\%$ ($n=5$, $P<0,05$; див. рис. 2).

При дослідженні скоротливої функції серця було показано, що флокалін викликає кардіодепресорні реакції в його роботі, які полягають в дозозалежному зменшенні ТЛШ, швидкості наростання (dP/dt_{max}) та зменшення (dP/dt_{min}) тиску в ньому (рис. 3). З їх максимальним зниженням на $37,07 \pm 5,06$, $51,24 \pm 9,39$ та $55,62\% \pm 6,92\%$ (для всіх $n=5$,

$P<0,05$) від вихідного рівня відповідно. І це не дивно, а навпаки, є одним із захисних, пристосувальних механізмів при гіпоксії міокарда, направлених на зменшення його скоротливої активності та метаболічних процесів в ньому, забезпечує зменшення витрат енергоресурсів (АТФ) і кисню в кардіоміоцитах, що є особливо важливим пристосувальним механізмом в відповідь на гіпоксію перед можливою ішемією. Суть цього захисту полягає в тому, що відкривання $K_{AT\Phi}$ -каналів зміщує мембранний потенціал у бік гіперполяризації, зменшує тривалість потенціалу дії кардіоміоцитів, під час якого кальцій надходить в клітину, та відповідно, його внутрішньоклітинну концентрацію, який є одним із головних вторинних посередників чисельних метаболічних реакцій і активатором багатьох ферментів [13, 18]. Цілком можливо, що гіперполяризація плазматичної мембрани та зниження скоротливої активності міокарда може відбуватись не лише при активації цих каналів, але і, як було недавно показано в експериментах на ізольованих неонатальних кардіоміоцитах з використанням методу patch-clamp, внаслідок прямого інгібування флокаліном активності високопорогових кальцієвих і потенціалзалежних натрієвих каналів [16]. Компенсаторним механізмом у

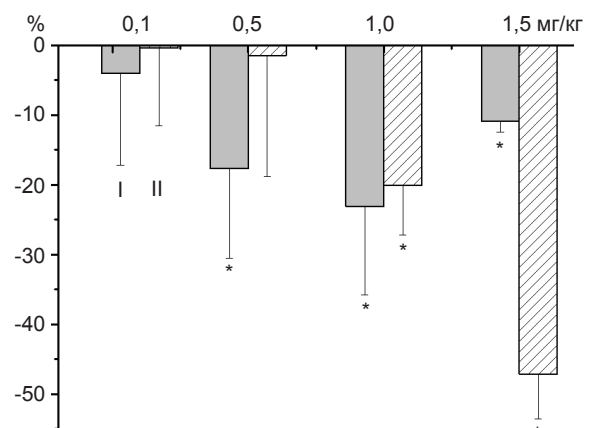


Рис. 2. Залежність хвилинного об'єму крові (I) та загального периферичного опору (II) від введеної дози флокаліну (в відсотках від вихідного рівня) в експериментах на анастезованих собаках. * $P<0,05$ порівняно з вихідним рівнем

відповідь на гіпоксію може виступати також розширення вільцевих судин і збільшення коронарного кровотоку.

Відомо, що в невеликих дозах (до 1 мкмоль/л включно) активатори K_{ATP} -каналів (бімакалім, кромакалім, діазоксид) практично не впливають на функцію непошкодженого міокарда, тоді як при ішемії-реперфузії викликають кардіопротекторні ефекти, подібні до захистного феномена ішемічного преко-ндиціювання [5, 12, 14]. Оптимальна кардіопротекторна при гострій ішемії-реперфузії міокарда доза флокаліну (0,1 мг/кг) [3, 7] має незначний вплив на кардіогемодинаміку, проте, практично всі показники мають тенденцію до зниження. Достовірного значення зазнає зниження таких показників, як САТ (на $12,66 \pm 2,31$, $n=8$) та ПКТ (на $6,94 \pm 1,63$, $n=8$), швидкість наростання (на $6,99 \pm 4,21$, $n=8$) та зменшення (на $13,76\% \pm 2,48\%$, $n=8$) ТЛШ (див. рис. 1, 3). Причому, для всіх показників, крім dP/dt_{max} достовірність цих змін триває не більше ніж 5 хв (рис. 4). При збільшенні активації K_{ATP} -каналів флокаліном кардіодепресорні реакції міокарда стають більш сильними та тривалішими (див. рис. 3, 4). Водночас, незважаючи на значне пригнічення функції скоротливої активності серця та

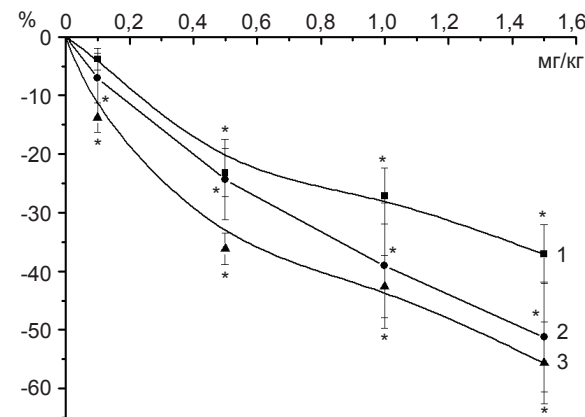
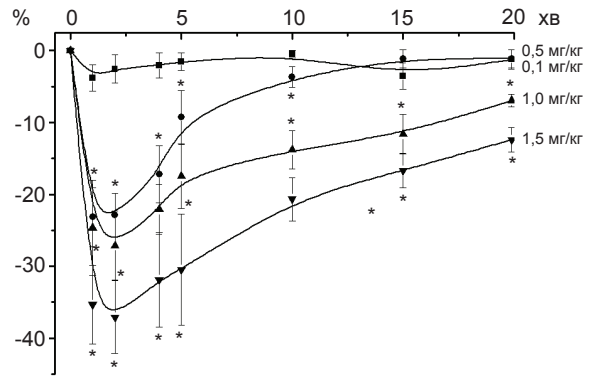
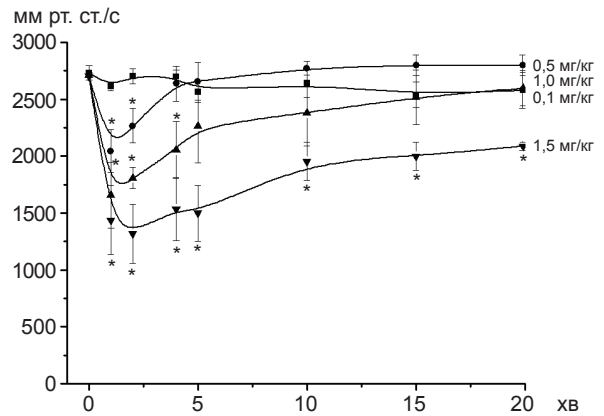


Рис. 3. Залежність (крива доза-ефект) тиску у лівому шлуночку (1), швидкості скорочення (dP/dt_{max}), (2) та розслаблення (dP/dt_{min}) (3) міокарда від введеної дози флокаліну (в відсотках від вихідного рівня) в експериментах на анестезованих собаках. * $P < 0,05$ порівняно з вихідним рівнем

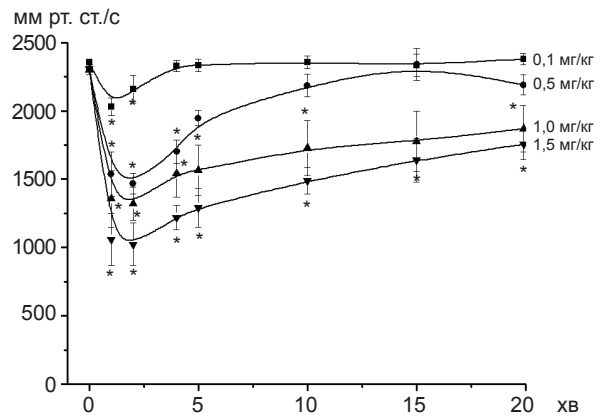
суттєвого зниження судинного тиску, потужні кардіопротекторні ефекти флокаліну спричиняє і при великих дозах, що може свідчити про важливу роль у його кардіопротекторній дії й інших механізмів. Зокрема, інгібування



а



б



в

Рис. 4. Залежність тиску у лівому шлуночку (в відсотках від вихідного рівня) (а), швидкості скорочення (dP/dt_{max}), (б) та розслаблення (dP/dt_{min}) (в) міокарда від введеної дози флокаліну у часі в експериментах на анестезованих собаках. * $P < 0,05$ порівняно з вихідним рівнем

окисного метаболізму внаслідок обмеження генерації вільних радикалів кисню та азоту, та попередження зниження активності ферментів антиоксидантної системи: каталази та супероксиддисмутази; інгібування надлишкового індукційного і реутилізаційного та, навпаки, в підвищенні конститутивного синтезу оксиду азоту, пригнічення деградації L-аргініну аргіназою, інгібуванні гідролізу фосфоліпідів і, тим самим, утворення вільної арахідонової кислоти та патогенних в умовах ішемії міокарда ейкозаноїдів – лейкотриєну C_4 та тромбоксану B_2 (LTC_4 та TxB_2); інгібування відкривання мітохондріальної пори, та зменшення апоптотичних і некротичних процесів [6].

Виявлено, що при використанні флокаліну в дозах нижчих від 1 мг/кг, він практично не впливає на частоту серцевих скорочень (ЧСС). Спостерігається незначна тенденція до зниження – на $2,16 \pm 0,93$ ($n=8$) та $4,23\% \pm 2,37\%$ ($n=6$) для дози 0,1 та 0,5 мг/кг відповідно. Водночас введення 1 та 1,5 мг/кг у перші 10 хв реакції значно зменшує ЧСС, з максимумом на 2-й хвилині – $19,15\% \pm 1,69\%$ ($n=5$, $P<0,05$) для першої та на 5-й хвилині – $13,12\% \pm 3,18\%$ ($n=5$, $P<0,05$) для другої дози. Надалі вона відновлюється та на 25-й хвилині після введення флокаліну вже практично не відрізняється від вихідного рівня.

Показано, що розчинник флокаліну – диметилацетамід, у використаних у експериментах дозах не впливав на показники кардіогемодинаміки.

Таким чином, у наших експериментах на анестезованих собаках *in vivo* за умов, близьких до фізіологічних, з закритою грудною кліткою та зі збереженням природного дихання, показано, що внутрішньовенне введення флокаліну в дозах 0,05–1,5 мг/кг призводить до дозозалежного зниження САТ, ПКТ, ЗПО та розвитку кардіодепресорних реакцій в роботі серця, що проявляються в зменшенні ТЛШ, dP/dt_{max} та dP/dt_{min} , зниженні ХОК. Водночас значне зменшення ЧСС та ЗПО відбувається лише при великих дозах флокаліну – 1 та 1,5 мг/кг.

**Р.Б. Струтинский, Р.А. Ровенец,
Н.А. Струтинская, А.П. Нещерет, А.А. Мойбенко**

ВЛИЯНИЕ АКТИВАЦИИ АДЕНОЗИНТРИФОСФАТЧУВСТВИТЕЛЬНЫХ КАЛИЕВЫХ КАНАЛОВ ФЛОКАЛИНОМ НА ФУНКЦИЮ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

В экспериментах на анестезированных собаках изучено влияние фторсодержащего активатора АТФ-чувствительных калиевых (K_{ATP}) каналов флокалина на кардиогемодинамику больших животных *in vivo*. Флокалин вводили внутривенно в дозах 0,01–1,5 мг/кг. Показано, что он дозозависимым образом снижает системное артериальное давление, перфузионное давление в коронарных сосудах и общее периферическое сопротивление сосудов с максимальными эффектами на $56,8 \pm 2,7$, $22,4 \pm 4,7$ и $47,2\% \pm 6,5\%$ соответственно. Он вызывает развитие кардиодепрессорных реакций в работе сердца, что проявляется в снижении давления в левом желудочке, скорости увеличения и уменьшения в нем давления с наибольшими эффектами на $37,1 \pm 5,1$, $51,2 \pm 9,4$ и $55,6\% \pm 6,9\%$ соответственно при его дозе 1,5 мг/кг. Уменьшает минутный объем крови и частоту сердечных сокращений с максимальным эффектом на $23,1 \pm 12,7$ та $19,2\% \pm 1,7\%$ соответственно при введении 1,0 мг/кг. Следует отметить, что значительное уменьшение частоты сердечных сокращений и общего периферического сопротивления происходит только при большой дозировке флокалина – 1 и 1,5 мг/кг. Таким образом, показано, что активация K_{ATP} -каналов флокалином вызывает дозозависимое снижение давления в системе кровообращения и сократительной активности миокарда.

Ключевые слова: аденозинтрифосфатчувствительные калиевые каналы, флокалин, кардиогемодинамика, артериальное давление, кардиодепрессорные реакции.

**R.B. Strutynskiy, R.A. Rovenets, N.A. Strutynska,
A.P. Neshcheret, A.A. Moibenko.**

THE INFLUENCE OF ACTIVATION OF THE ATP-SENSITIVE POTASSIUM CHANNELS BY FLOCALIN ON THE FUNCTION OF THE CARDIOVASCULAR SYSTEM

In experiments on the anaesthetized dogs the influence of a new fluorine-containing opener of ATP-sensitive potassium (K_{ATP}) channels flocalin on the cardiohemodynamic of great animals *in vivo* was studied. Flocalin introduced intravenously in doses 0,01 - 1,5 mgs/kg. It is shown that it reduces in dose-dependent manner a system arterial pressure, perfusion pressure in coronary artery and general peripheral resistance of vessels with maximal effects on $56,8 \pm 2,7$, $22,4 \pm 4,7$ and $47,2\% \pm 6,5\%$ accordingly at most dose 1,5 mgs/kg. Flocalin causes development of cardiodepressive reactions in heart, that is exhibited in dose-dependent decrease of pressure in the left ventricle, speed of growth (dP/dt_{max}) and reduction

(dp/dt_{min}) in it's of pressure with maximal effects on $37,1 \pm 5,1$, $51,2 \pm 9,4$ and $55,6\% \pm 6,9\%$ accordingly at introduction of most dose of flocalin. Diminish of the cardiac out put and heart rate with a maximal effects on $23,1\% \pm 12,7\%$ and $19,2\% \pm 1,7\%$ accordingly at a dose 1,0 mgs/kg was shown. It should be noted that considerable reduction of heart rate and general peripheral resistance of vessels takes place only at the large doses of flocalin - 1 and 1,5 mgs/kg. Thus, it is shown that activation of K_{ATP} channels by flocalin causes the dose-dependent decrease of pressure in the system of circulation of blood and contraction activity of myocardium.

Key words: K_{ATP} channels, flocalin, cardiohemodynamic, diminishing of vascular pressure, cardiodepressive reactions.

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

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Бурбелло А.Т., Шабров А.В., Денисенко П.П. Современные лекарственные средства. Клинико-фармакологический справочник практического врача // Нева, Санкт-Петербург, М.; 2006. – 896 с.
2. Гуревич М.И., Повжитков М.М. Методы исследования сердечного выброса и некоторые аспекты его регуляции. – В кн.: Гемодинамика и периферическое кровообращение. – К., 1968. – С.3–26.
3. Мойбенко О.О., Струтинський Р.Б., Ягупольський Л.М., Мохорт М.А. Розробка та підготовка до впровадження нового вітчизняного кардіопротекторного препарату – фторвмісного активатора АТФ-залежних калієвих каналів флокалін // Наука та інновації. – 2006. – 2, №4. – С.77–82.
4. Мойбенко О.О., Струтинський Р.Б., Ягупольський Л.М., Мохорт М.А., Шаламай А.С. Організація промислового виготовлення препарату Флокалін – нового вітчизняного міотропного спазмолітика і кардіопротектора // Там само. – 2009. – 5, №1. – С.80–84.
5. Пивовар С.М. Ендогенні механізми кардіопротекції: Роль активації мітохондріальних АТФ-чутливих калієвих каналів. – Автореф. ... канд. дис. – 2006. – 20 с.
6. Струтинський Р.Б., Коцюруба А.В., Нещерет О.П., Ровенець Р.А., Мойбенко О.О. Зміни метаболізму в міокарді при ішемії-реперфузії та активації аденозинтрифосфатчутливих калієвих каналів // Фізіол. журн. – 2012. – 58, №1 – С.13–26.
7. Струтинський Р.Б., Коцюруба А.В., Нещерет О.П., Шиш А.М., Ровенець Р.А., Мойбенко О.О. Кардіопротекторні ефекти активації аденозинтрифосфатзалежних калієвих каналів в експериментах *in vivo*: вплив на біохімічні параметри крові за умов ішемії-реперфузії міокарда // Там само. – 2009. – 55, №6. – С.12–19.
8. Струтинський Р.Б., Мойбенко О.О., Ягупольський Л.М. Дослідження вазомоторних ефектів нових фторвмісних синтетичних активаторів АТФ-залежних калієвих каналів. // Там само. – 2000. – 46, №4. – С.17–23.
9. Струтинський Р., Мохорт М., Ягупольський Л., Мойбенко О. Флокалін - новий вітчизняний кардіопротектор // Вісник фармакології та фармації. – 2010. – №3. – С.44–56.
10. Струтинський Р.Б., Пивовар С.Н., Ровенець Р.А., Піскун О.В., Ягупольський Л.М., Мойбенко О.О. Вплив активатора аденозинтрифосфатчутливих калієвих каналів флокаліну на функціонування ізолюваного серця // Фізіол. журн. – 2005. – 51, № 6, С.18–24.
11. Струтинський Р.Б., Ровенець Р.А., Нещерет О.П., Тумановська Л.В., Бойчук Т.М., Джуран Б.В., Мойбенко О.О. Вплив лікарської форми флокаліну на перебіг ішемії-реперфузії міокарда // Там само. – 2011. – 57, №1. – С. 55–65.
12. Eells J.T., Henry M.M., Gross G.J., Baker J.E. Increased mitochondrial K_{ATP} channel activity during chronic myocardial hypoxia. Is cardioprotection mediated by improved bioenergetics? // Circ Res. – 2000. – 87, №10. – P.915–921.
13. Gross G.J., Fryer R.M. Sarcolemmal versus mitochondrial ATP-sensitive K^+ channels and myocardial preconditioning // Ibid. – 1999. – 84, №9. – P.973–979.
14. Grover G.J., Baird A.J., Slep P.G. Lack of pharmacologic interaction between ATP-sensitive potassium channels and adenosine A_1 receptors in ischemic rat hearts // Cardiovasc Res. – 1996. – 31, №4. – P.511–517.
15. Strutyński R.B. Vasodilatation Effects of Fluorine-Containing K_{ATP} Channels Opener of Flocalin // Int. J. Phys. Pathophys. – 2011. – 2, №1. – P. 69–77.
16. Voitychuk O.I., Strutyński R.B., Moibenko O.O., Shuba Y.M. Effects of fluorine-containing opener of ATP-sensitive potassium channels, pinacidil-derivative flocalin, on cardiac voltage-gated sodium and calcium channels // NSAP. – 2012. – 385, №11. – P. 1095–1102.
17. Voitychuk O.I., Strutyński R.B., Yagupolskii L.M., Tinker A., Moibenko O.O., Shuba Y.M. Sarcolemmal cardiac K_{ATP} channels as a target for the cardioprotective effects of the fluorine-containing pinacidil analogue flocalin // Brit. J. Pharmacol. – 2011. – 162, №3. – P. 701–711.
18. Yokoshiki H., Sunagawa M., Seki T., Sperelakis N. ATP-sensitive K^+ channels in pancreatic, cardiac, and vascular smooth muscle cells // Amer. J. Physiol. Cell. Physiol. – 1998. – 274. – P. 25–37.

*Ин-т фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, Київ;
E-mail: ruslans@biph.kiev.ua*

*Матеріал надійшов
до редакції 10.10.2012*