

**Р.Б. Струтинський¹, Н.А. Струтинська¹, О.П. Максимюк¹, М.О. Платонов²,
О.М. Бойко³, О.В. Васильченко², І. М. Федянович⁴, В.Є. Досенко¹, О.О. Кришталь¹**

¹ Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, вул. О.О. Богомольця, 4, Київ, 01024, Україна,
тел. +38 (044) 256-20-00, факс. +380-44-256-20-00

² Інститут молекулярної біології і генетики НАН України, вул. Академіка Заболотного, 150, Київ-143, 03680, Україна,
тел.: +38 (044) 526-11-69 (приймальня), факс: +380 44 526-07-59

³ Київський національний університет імені Тараса Шевченка, вул. Володимирська, 64, Київ, 01601, Україна, тел. +38 (095) 909-21-43

⁴ Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, Стоматологічний центр, вул. Зоологічна, 1, Київ, 03057, Україна,
тел. +38 (044) 483-13-20, факс: +38 (044) 483-13-20

РОЗРОБЛЕННЯ НОВИХ АКТИВАТОРІВ АТФ-ЧУТЛИВИХ КАЛІЄВИХ КАНАЛІВ КЛІТИННИХ МЕМБРАН



Розроблено дві інноваційні бібліотеки (413 сполук на циклосульфамідиновому ядрі та 709 сполук на ортопіримідинсульфамідиновому ядрі) нових потенційних відкривачів АТФ-чутливих калієвих каналів клітинних мембран. Експериментально показано, що принаймі десять нових оригінальних сполук проявляють властивості фармакологічних активаторів цих каналів. Сім сполук відкривають канали як саркоплазматичної, так і мітохондріальної мембран, а саме Z851154982, Z56762024, Z1269122570, Z31153162, Z45679561, Z756371174 та Z649723638. Водночас сполука Z734043408 є потужним активатором вищезгаданих каналів лише сарколемальної мембрани. Сполуки Z31197374 та Z666664306 проявляють спорідненість лише до K_{ATP} -каналів мітохондріального типу. Результати роботи можуть бути використані фармацевтичними компаніями та науково-дослідними інститутами.

Ключові слова: K_{ATP} -канали, нові активатори, вазодилаторні ефекти, мітохондрії, глібенкламід.

Незважаючи на істотний прогрес у царині профілактики та лікування серцево-судинних захворювань (ССЗ), ці хвороби вже багато років поспіль залишаються основною причиною смертності (67 %, або 968 на 100 тис. населення (за даними 2013 р.)) та інвалідності населення у більшості країн світу [1, 2]. Зокрема, за даними на березень 2015 р. в Україні за останні 30 років поширеність серцево-судинних захворювань серед населення зросла в 3,5 рази, а рівень смертності від них – на 46 % [1]. Водночас у структурі захворюваності на ССЗ лідирують гіпертонічна хвороба та ішемічна хвороба серця – 41 та 28 % відповідно. На жаль, у 66 % хво-

рих остання поєднується з першою, що приводить до вкрай негативних наслідків [1, 2].

Одним із нових сучасних підходів до профілактики та лікування серцево-судинних захворювань є створення нових лікарських засобів, в основі яких лежить активація АТФ-залежних калієвих (K_{ATP}) каналів. Ці мембранні канали є потужним ендogenous захисним механізмом за умов енергодефіциту (гіпоксії та ішемії тканин [3–5]) та приймають участь в регулюванні судинного тонуусу [6, 7]. Як виявилось, відкривати K_{ATP} -канали можна і фармакологічним шляхом за допомогою активаторів цих каналів, а їх екзогенне відкривання призводить до реалізації потужних кардіопротекторних механізмів [8–10]. Зокрема, їм властиві антиішемічні, антиаритмічні та антиоксидантні властивості, мембраностабілізація та попередження реперфузійного під-

вищення опору коронарних та периферичних судин [11–14], збереження функції мітохондрій за ішемії-реперфузії міокарда та попередження утворення мітохондріальної пори [15, 16], пригнічення процесів апоптозу та некрозу за аноксії-реоксигенації неонатальних кардіоміоцитів [17, 18]. Фармакологічні активатори вищезгаданих каналів зменшують розмір інфаркту міокарда на 40 % в експериментах з ішемією-реперфузією міокарда [19, 20], можуть застосовуватися в клініці при ішемічній хворобі серця, стенокардії та як гіпотензивні препарати [21–24]. Проте використання відомих активаторів K_{ATP} -каналів у клініці може призвести до ускладнень, зокрема до порушення ритму серця і пригнічення продукції інсуліну [25], що обмежує їх використання в терапевтичних цілях. Все це стимулює розробку нових, більш специфічних активаторів K_{ATP} -каналів. Спільними зусиллями співробітників Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України (академік НАН України О.О. Мойбенко) та Інституту органічної хімії НАН України (проф. Л.М. Ягупольський) раніше було створено ряд нових фторвмісних активаторів вищезгаданих каналів [26–29], один з яких успішно пройшов доклінічні та токсикологічні дослідження [13, 30]. Наразі разом із співробітниками ТОВ НВП «Укроргсинтез» (м. Київ) продовжено роботу в даному напрямку. Метою роботи було *in silico* дизайн та розроблення сучасних вітчизняних активаторів K_{ATP} -каналів, створення конкурентоспроможної інноваційної бібліотеки малих молекул проти ішемічних захворювань серця та головного мозку, в основі яких лежить активація вищезазначених іонних каналів клітинних мембран.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Метод розроблення нових активаторів K_{ATP} -каналів клітинних мембран детально описаний в Патенті України на корисну модель [31]. Суть методу полягає в застосовуванні просторової фармакофорної моделі, яка полягає у визначенні важливих пунктів взаємодій ліганд-рецепторів та пошуку структур органічних спо-

лук у базі, що відповідають такій фармакофорній моделі, тобто віртуальний скринінг бази даних хімічних молекул з урахуванням особливостей обраних мішеней на основі *in silico* дизайну. Як первинне джерело низькомолекулярних сполук була використана колекція низькомолекулярних сполук виробника Enamine Ltd [32] загальною кількістю близько 1,8 млн. З колекції були виключені сполуки, які містять реакційно активні, токсичні, метаболічно нестабільні та інші небажані фрагменти.

Властивість нових розроблених сполук відкривати K_{ATP} -канали сарколемальних мембран визначали за допомогою тензометричних вимірювань вазодилаторних ефектів та специфічного блокатора вищезазначених каналів — глібенкламід. Досліди проводились на ізольованих, перфузованих при температурі 37 °С нормальним розчином Кребса кільцевих смужках аорти щурів вагою 0,18–0,2 кг. Ізольовані судинні кільця мали діаметр 2 мм, ширину 1,5 мм. Усі тестування проводили в ізометричному режимі при початково заданій напруженості, при якій вони генерували максимальну силу у відповідь на інфузію норадреналіну (10 мкмоль/л). Експериментальна камера термостатувалася за допомогою автоматичного термостата, що дозволяв підтримувати температуру розчину в камері 37 °С з точністю до $\pm 0,5$ °С. Робочий розчин насичувався киснем за допомогою карбогена (газовою сумішшю 95 % O_2 і 5 % CO_2). Перед вимірюванням препарати, закріплені в експериментальній камері, витримувалися протягом 60 хв у нормальному розчині Кребса такого складу (в ммоль/л): NaCl — 120,4; KCl — 5,9; $NaHCO_3$ — 15,5; NaH_2PO_4 — 1,2; $MgCl_2$ — 1,2; $CaCl_2$ — 2,5; глюкоза — 11,5. Дослідження вазодилаторних ефектів нових сполук проводили в дозі 10 та 100 мкмоль/л при вихідному підвищенні судинного тону норадреналіном (1 мкмоль/л). З метою визначення участі в цих ефектах K_{ATP} -каналів використовували специфічний блокатор вищезазначених структур — глібенкламід (10 мкмоль/л), який починали вводити в перфузуючий розчин за 5 хв до введення нових сполук.

Властивість нових розроблених сполук відкривати $K_{ATФ}$ -канали внутрішньої мембрани мітохондрій вивчали експериментально на суспензії ізольованих мітохондрій серця щурів за допомогою блокатора вищезазначених каналів — глібенкламиду. Мітохондрії виділяли методом диференційного центрифугування [33]. Вміст білка в суспензії органел визначали за методом Лоурі. Відкривання мітохондріальних $K_{ATФ}$ -каналів досліджували за допомогою спектрофотометричної реєстрації набухання мітохондрій, які поміщали в інкубаційне середовище ізотонічного складу (ммоль/л): KCl — 120, тріс — HCl — 25, KH_2PO_4 — 3; рН 7,4 (кінцевий об'єм — 3 мл), через вимірювання оптичної густини суспензії мітохондрій при $\lambda = 520$ нм протягом 15 хв. Нові вітчизняні активатори вищезгаданих каналів додавали в середовище інкубації після внесення мітохондрій в концентрації 100 мкмоль/л. Глібенкламід (10 мкмоль/л) додавали в середовище інкубації за 5 хв до активаторів.

Реактиви для приготування перфузійних розчинів, а також норадреналін та глібенкламід використовували виробництва фірми «Sigma-Aldrich» (США). Нові сполуки — потенційні активатори калієвих каналів — були виготовлені на базі ТОВ НВП «Укрорганітез», м. Київ.

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

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Комп'ютерне моделювання просторової структури $K_{ATФ}$ -каналів та віртуальний скринінг бази даних хімічних молекул (близько 1,8 млн сполук [32]) з урахуванням особливостей обраних мішеней (*in silico* дизайн) дозволило розробити дві інноваційні бібліотеки (413 сполук на циклосульфамідиновому ядрі та 709 сполук на ортопиримідинсульфаміди-

новому ядрі) нових прототипів антиішемічних хімічних сполук, аналогів яких не існує у світі. Це дозволяє нам очікувати високу конкурентну спроможність отриманого інноваційного продукту на світовому ринку.

Вибіркове тестування в експериментах *in vitro* розроблених сполук показало, що за фармакологічною дією вони можуть бути активаторами $K_{ATФ}$ -каналів сарколемальної та мітохондріальної клітинних мембран.

По потужності дії на судинні смужки протестовані сполуки можна умовно поділити на *дві групи*. П'ять сполук — Z851154982, Z56762024, Z31153162, Z756371174 та Z649723638 — проявляли помірну вазодилаторну активність — розслаблення кільцевих препаратів аорти щурів до 21 % за їх концентрацією в перфузійній камері 100 мкмоль/л. До речовин, що проявляли досить потужну вазодилаторну активність в аналогічних експериментах (близько 40 % і більше), слід віднести Z734043408, Z1269122570 та Z45679561.

Експериментально показано, що вазодилаторні ефекти Z56762024 за доз 10 та 100 мкмоль/л складають $10,04 \pm 2,22$ ($n = 4$) та $13,76 \% \pm 2,50$ ($n = 4$) відповідно (рис. 1, а). Одним із тестів приналежності сполук до відкривачів $K_{ATФ}$ -каналів є інгібування їх вазодилаторних ефектів специфічним інгібітором вищезгаданих каналів глібенкламідом [34]. У наших експериментах останній попереджував ці ефекти на 77,54 % ($n = 3$, $P < 0,05$), що може свідчити про відношення сполуки Z56762024 до активаторів вищезазначених каналів. За аналогічних доз Z31153162 вазодилаторні ефекти були $4,71 \pm 1,45$ ($n = 4$, $P < 0,05$) та $20,74 \% \pm 7,60$ ($n = 4$, $P < 0,05$). Інгібування $K_{ATФ}$ -каналів пригнічує їх на 65,38 % ($n = 3$, $P < 0,05$), що вказує на механізм розслаблення судинних препаратів — відкривання вищезгаданих каналів (рис. 1, б).

Подібні ефекти були отримані при дослідженні сполуки Z756371174 (розслаблення відповідно на $6,06 \pm 3,04$ ($n = 4$, $P < 0,05$) та $15,75 \% \pm 1,98$ ($n = 4$, $P < 0,05$)). За дії глібенкламиду (Гбк) її вазодилаторний ефект (доза 100 мкмоль/л)

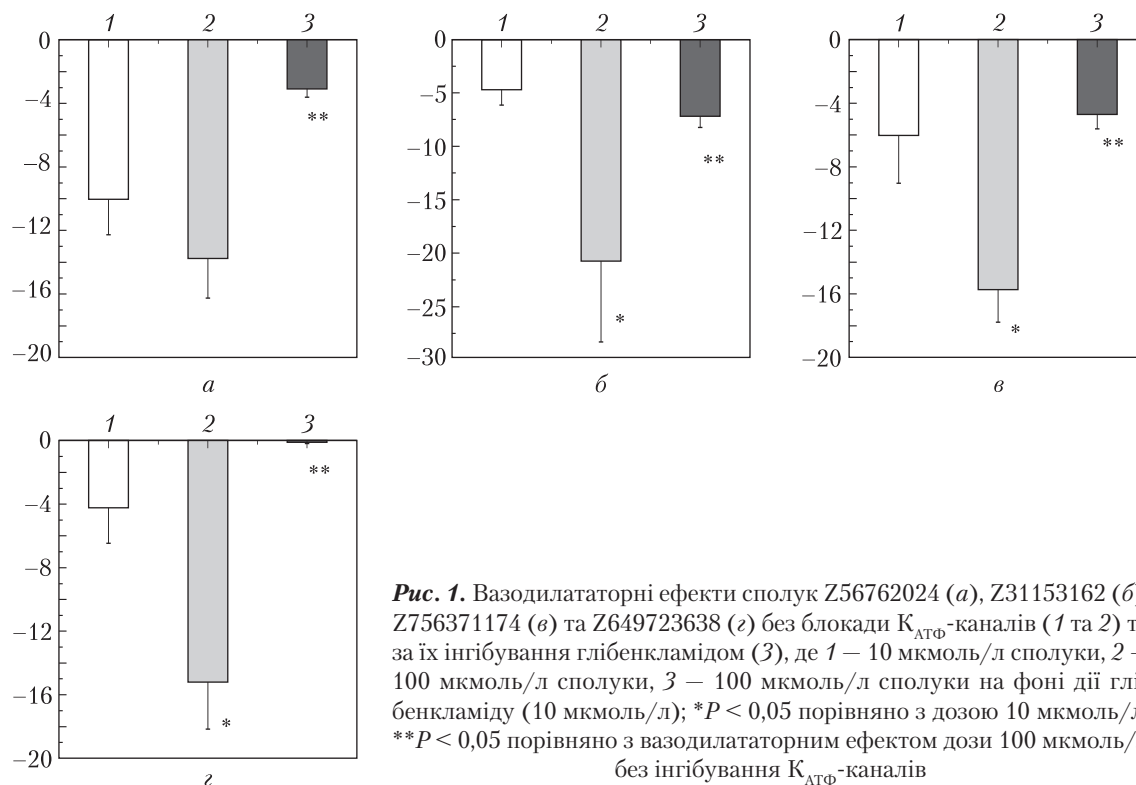


Рис. 1. Вазодилаторні ефекти сполук Z56762024 (а), Z31153162 (б), Z756371174 (в) та Z649723638 (г) без блокади K_{ATP}-каналів (1 та 2) та за їх інгібування глібенкламідом (3), де 1 – 10 мкмоль/л сполуки, 2 – 100 мкмоль/л сполуки, 3 – 100 мкмоль/л сполуки на фоні дії глібенкламідом (10 мкмоль/л); *P < 0,05 порівняно з дозою 10 мкмоль/л, **P < 0,05 порівняно з вазодилаторним ефектом дози 100 мкмоль/л без інгібування K_{ATP}-каналів

становив всього $4,75 \pm 0,84$ ($n = 3$, $P < 0,05$), тобто відбувається пригнічення її дії на 69,84 % ($n = 3$, $P < 0,05$), (рис. 1, в). Отже, Z756371174 можна вважати активатором вищезгаданих каналів.

Аналогічні результати були отримані при дослідженні сполуки Z649723638: вазодилаторні дозозалежні ефекти розслаблення препаратів аорти на $4,25 \pm 2,16$ ($n = 4$, $P < 0,05$) та $15,20 \pm 2,96$ % ($n = 4$, $P < 0,05$) доз 10 та 100 мкмоль/л відповідно та практично повне пригнічення цих ефектів інгібітором K_{ATP}-каналів (рис. 1, г).

Вазодилаторні ефекти Z851154982 за аналогічних доз складають $0,55 \pm 0,11$ ($n = 4$) та $9,14 \pm 2,43$ % ($n = 4$) відповідно (табл. 1).

Глібенкламід пригнічував ці ефекти на 86,6 % ($n = 3$, $P < 0,05$), що свідчить про те, що вони відбуваються за відкриття вищезазначених каналів. Проте досить незначне розслаблення судинних смужок вказує на їх низьку спорідненість до K_{ATP}-каналів судинних гладеньком'язових клітин. Цілком можливо, що сполука

Z851154982 може мати інші, крім зниження судинного тону, кардіопротекторні властивості, що притаманні фармакологічним активаторам цих каналів, зокрема мембраностабілізуючу дію, пригнічення вільнорадикальних процесів, активності фосфоліпази A₂ та утворення патогенних в умовах ішемії еїкозаноїдів, вплив на систему оксиду азоту. Адже відомо, що активатори K_{ATP}-каналів можуть спричиняти кардіопротекторні ефекти в дозах, що не змінюють показники гемодинаміки [11, 13, 19, 35].

Отже, п'ять розроблених сполук, а саме: Z851154982, Z56762024, Z31153162, Z756371174 та Z649723638, з помірними вазодилаторними ефектами, які пригнічуються інгібітором K_{ATP}-каналів Гбк на 86,6, 77,5, 65,4, 69,8 та 99,9 % відповідно, можна вважати фармакологічними активаторами вищезазначених каналів (див. табл. 1).

Дослідження сполук з потужним вазодилаторним ефектом показало, що введення в пер-

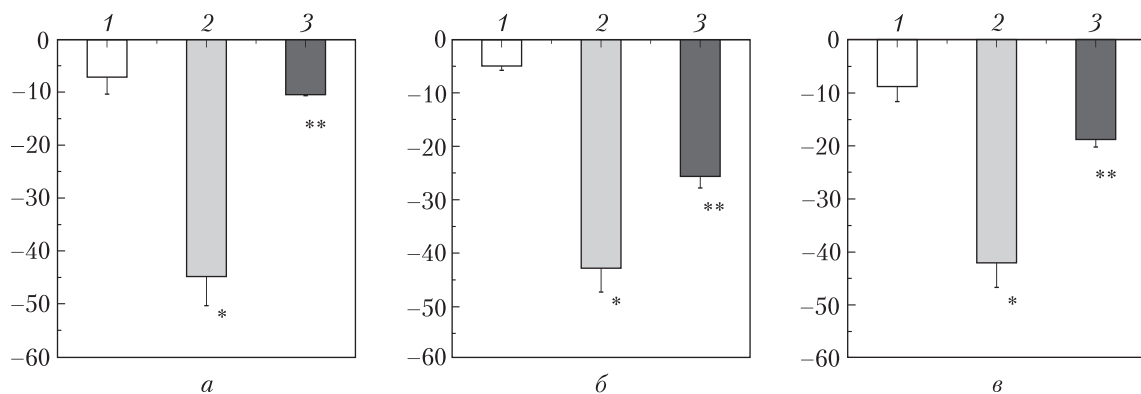


Рис. 2. Вазодилаторні ефекти сполук Z734043408 (а), Z1269122570 (б) та Z45679561(в) без блокади $K_{AT\Phi}$ -каналів (1 та 2) та за їх інгібування глібенкламідом (3), де 1 – 10 мкмоль/л сполуки, 2 – 100 мкмоль/л сполуки, 3 – 100 мкмоль/л сполуки на фоні дії глібенкламїду (10 мкмоль/л); * $P < 0,05$ порівняно з дозою 10 мкмоль/л, ** $P < 0,05$ порівняно з вазодилаторним ефектом дози 100 мкмоль/л без інгібування $K_{AT\Phi}$ -каналів

фузійний розчин сполуки Z734043408 в дозах 10 та 100 мкмоль/л викликало розслаблення кільцевих смужок аорти на $7,17 \pm 3,27$ ($n = 4$, $P < 0,05$) та $44,91 \pm 5,53$ % ($n = 4$, $P < 0,05$) відповідно (рис. 2, а). За інгібування $K_{AT\Phi}$ -каналів вазодилаторний ефект сполуки становив $10,57 \pm 0,08$ % ($n = 4$, $P < 0,05$), тобто відбувається пригнічення дії Z734043408 на 76,46 % ($n = 3$, $P < 0,05$). Подібні результати були отримані для сполук Z1269122570 та Z45679561. Використання сполуки Z1269122570 в аналогічних дозах розслаблювало судинні препарати відповідно на $5,19 \pm 0,69$ ($n = 4$, $P < 0,05$) та

$43,35 \pm 4,47$ % ($n = 4$, $P < 0,05$), (рис. 2, б). За інгібування $K_{AT\Phi}$ -каналів вазодилаторний ефект сполуки становив $26,07 \pm 2,09$ % ($n = 4$, $P < 0,05$), тобто Гбк пригнічує її дію на 39,86 % ($n = 3$, $P < 0,05$). Сполука Z45679561 в аналогічних дозах розслаблювала препарати аорти відповідно на $8,88 \pm 2,66$ ($n = 4$, $P < 0,05$) та $42,02 \pm 4,54$ % ($n = 4$, $P < 0,05$), (рис. 2, в). За дії Гбк вазодилаторний ефект цієї сполуки був зменшеним на 55,38 % ($n = 3$, $P < 0,05$). Отже, пригнічення вазодилаторних ефектів сполук Z734043408, Z1269122570 та Z45679561 відповідно на 76,5, 39,9 та 55,4 % за інгібування

Таблиця 1

Нові сполуки, що проявляють властивості фармакологічних активаторів $K_{AT\Phi}$ -каналів сарколемальних мембран

№ пор.	Код сполуки	Формула сполуки	Молекулярна вага сполуки	Вазодилаторний ефект в дозі 100 мкмоль/л (в %)	Пригнічення вазодилаторних ефектів, Гбк (в %)
1	Z851154982	$C_{19}H_{26}N_2O_3$	330,42	9,14	86,60
2	Z56762024	$C_7H_7ClN_2O_2S$	218,66	13,76	77,54
3	Z31153162	$C_{13}H_{13}F_3N_2O_2S$	318,31	20,74	65,38
4	Z756371174	$C_7H_6N_2O_2S$	182,19	15,75	69,84
5	Z649723638	$C_{17}H_{20}F_4N_2O_3$	376,34	15,20	99,90
6	Z734043408	$C_8H_7BrN_2O_2S$	275,12	44,91	76,46
7	Z1269122570	$C_8H_7ClN_2O_2S$	230,67	43,35	39,86
8	Z45679561	$C_{12}H_{10}C_{12}N_2O_2S$	317,19	42,02	55,38

K_{ATP} -каналів свідчить, що принаймні одним із механізмів дії цих нових сполук є відкриття вищезгаданих каналів.

Таким чином, вісім нових оригінальних сполук (див. табл. 1), а саме Z851154982, Z56762024, Z31153162, Z756371174, Z649723638, Z734043408, Z1269122570 та Z45679561 проявляють специфічну активність щодо K_{ATP} -каналів сарколемальної мембрани клітин та можуть вважатись фармакологічними активаторами цих каналів. Водночас три останні сполуки вирізняються суттєвою вазодилаторною дією, а саме розслаблюють кільцеві смужки аорти на 44,9, 43,4, та 42,0 % відповідно, що свідчить про їх високу спорідненість до SUR субодиниць вищезначеного мембранного каналу.

Експериментально на суспензії ізольованих мітохондрій серця щура доведено, що додавання в середовище інкубації мітохондрій сполуки Z31153162 викликало порівняно з контролем (за 100 % прийнято довільне набухання нативних мітохондрій) збільшення об'єму матриксу мітохондрій на 45 %. Попереднє введення в середовище інкубації Гбк повністю попереджувало цей ефект (табл. 2). Це може свідчити, що процес набухання мітохондрій відбувається саме завдяки відкриттю K_{ATP} -каналів внутрішньої мембрани мітохондрій, а сполука Z31153162 є активатором цих каналів.

Аналогічні результати були отримані для інших розроблених оригінальних сполук (див. табл. 2). Зокрема, додавання в середовище інкубації сполуки Z45679561 викликало порівняно з контролем набухання мітохондрій на 58,3 %. Попереднє введення Гбк повністю попереджувало цей ефект. Сполуки Z756371174 та Z649723638 збільшували об'єм матриксу мітохондрій відносно контрольних досліджень відповідно на 48,4 % та вдвічі. Глібенкламід частково (~70 %) запобігав цьому збільшенню. Подібні властивості мають також сполуки Z56762024, Z31197374 та Z666664306, введення яких призводило до набухання матриксу мітохондрій відносно контрольних досліджень відповідно на 42,6, 35,2 та 18,3 %. Глібенкламід також частково попереджував ці ефекти. Водночас інгібітор K_{ATP} -каналів повністю запобігав збільшенню об'єму мітохондрій на 45,2 та 82,3 % за дії Z1269122570 та Z851154982 відповідно (див. табл. 2).

Таким чином, дев'ять нових оригінальних сполук — Z666664306, Z851154982, Z56762024, Z31153162, Z756371174, Z649723638, Z1269122570, Z45679561 та Z31197374 — проявляють специфічну активність щодо K_{ATP} -каналів внутрішньої мембрани мітохондрій. Отже, вищезазначені оригінальні сполуки слід вважати фармакологічними активаторами цих мембранних каналів.

Таблиця 2

Нові сполуки, що проявляють властивості фармакологічних активаторів K_{ATP} -каналів внутрішньої мембрани мітохондрій

№ пор.	Код сполуки	Формула сполуки	Молекулярна вага сполуки	Зміна об'єму матриксу відносно нативних мітохондрій, (в %)	Пригнічення ефекту глібенкламідом
1	Z31153162	$C_{13}H_{13}F_3N_2O_2S$	318,31	45,00	Повне
2	Z45679561	$C_{12}H_{10}Cl_2N_2O_2S$	317,19	58,33	»
3	Z756371174	$C_7H_6N_2O_2S$	182,19	48,39	Часткове
4	Z649723638	$C_{17}H_{20}F_4N_2O_3$	376,34	100,00	»
5	Z1269122570	$C_8H_7ClN_2O_2S$	230,67	45,16	Повне
6	Z56762024	$C_7H_7ClN_2O_2S$	218,66	42,59	Часткове
7	Z31197374	$C_{11}H_{12}N_2O_2S$	236,29	35,19	»
8	Z851154982	$C_{19}H_{26}N_2O_3$	330,42	82,26	Повне
9	Z666664306	$C_{11}H_{10}F_2N_2O_3$	256,20	18,33	Часткове

ВИСНОВКИ

Комп'ютерне моделювання просторової структури K_{ATP} -каналів та віртуальний скринінг бази даних хімічних молекул з урахуванням особливостей обраних мішеней на основі *in silico* дизайну дозволило розробити дві інноваційні бібліотеки (413 сполук на циклосульфамідиновому ядрі та 709 сполук на ортопіримідинсульфамідиновому ядрі) нових потенційних відкривачів вищезазначених іонних каналів.

Експериментально доведено, що вісім оригінальних сполук, а саме Z851154982, Z56762024, Z31153162, Z756371174, Z649723638, Z734043408, Z1269122570, Z45679561 проявляють властивості фармакологічних активаторів K_{ATP} -каналів сарколемальної мембрани клітин. Три останні з цих сполук вирізняються суттєвою вазодилаторною дією: розслаблюють кільцеві смужки аорти на 44,9, 43,4, та 42,0 % відповідно.

Дев'ять оригінальних сполук — Z666664306, Z851154982, Z56762024, Z31153162, Z756371174, Z649723638, Z1269122570, Z45679561 та Z31197374 — проявляють специфічну активність щодо K_{ATP} -каналів внутрішньої мембрани мітохондрій.

Розроблено десять нових фармакологічних активаторів K_{ATP} -каналів. Сім сполук, а саме Z851154982, Z56762024, Z1269122570, Z31153162, Z45679561, Z756371174 та Z649723638 проявляють властивості як активаторів саркоплазматичної, так і мітохондріальної мембран. Водночас сполука Z734043408 є потужним активатором вищезгаданих каналів лише сарколемальної мембрани. Сполуки Z31197374 та Z666664306 проявляють спорідненість лише до K_{ATP} -каналів мітохондріального типу.

Результати роботи можуть бути використані вітчизняними та закордонними фармацевтичними компаніями з метою створення новітніх лікарських засобів, а також науководослідними інститутами в наукових дослідженнях.

ЛІТЕРАТУРА

1. Горбась І.М. Фактори ризику серцево-судинних захворювань: поширеність і контроль / Медичний портал «Здоров'я України». — Електрон. дані. — Режим доступу: www.health-ua.com
2. Дудник С. Серцево-судинні захворювання в Україні: прогнози — невтішні / Медична газета «Ваше здоров'я», Кардіологія. Електрон. дані. — Режим доступу: www.vz.kiev.ua.
3. Струтинський Р., Мохорт М., Ягупольський Л., Мойбенко О. Флокалін — новий вітчизняний кардіопротектор // Вісник фармакології та фармацевції. — 2010. — № 3. — С. 44–56.
4. Barsukevich V., Basalay M., Sanchez J., Mrochek A., Whittle J., Ackland G.L., Gourine A.V. Distinct cardioprotective mechanisms of immediate, early and delayed ischaemic preconditioning // Basic Res. Cardiol. — 2015. — V. 110, № 1. — P. 452–462.
5. Rana A., Goyal N., Ahlawat A., Jamwal S., Reddy B., Sharma S. Mechanisms involved in attenuated cardioprotective role of ischemic preconditioning in metabolic disorders // Perfusion. — 2015. — V. 30, № 2. — P. 94–105.
6. Струтинський Р.Б. Вазодилаторні ефекти флокаліну — фторвмісного активатора аденозинтрифосфатчутливих калієвих каналів // Фізіол. журн. — 2010. — Т. 56, № 4. — С. 59–65.
7. Ishizaka H., Kuo L. Acidosis-induced coronary arteriolar dilation is mediated by ATP-sensitive potassium channels in vascular smooth muscle // Circ Res. — 1996. — V. 78, № 1. — P. 50–57.
8. Струтинський Р.Б., Нещерет О.П., Тумановська Л.В., Ровенець Р.А., Мойбенко О.О. Кардіопротекторні ефекти флокаліну в експериментах *in vivo*: вплив на гемодинаміку та ураження міокарда за умов його ішемії-реперфузії // Фізіол. журн. — 2009. — Т. 55, № 5. — С. 9–16.
9. 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 // Фізіол. журн. — 2009. — Т. 55, № 6. — С. 12–19.
10. Wakahara N., Katoh H., Yaguchi Y., Uehara A., Satoh H., Terada H., Fujise Y., Hayashi H. Difference in the cardioprotective mechanisms between Ischemic preconditioning and pharmacological preconditioning by diazoxide in rat hearts // Circ. J. — 2004. — V. 68. — P. 156–162.
11. Струтинський Р.Б., Коцюруба А.В., Ровенець Р.А., Струтинська Н.А., Ягупольський Ю.Л., Сагач В.Ф., Мойбенко О.О. Дослідження біохімічних механізмів кардіопротекторної дії лікарської форми активатора аденозинтрифосфатчутливих калієвих ка-

- налів флокаліну за ішемії-реперфузії міокарда // Фізіол. журн. — 2013. — Т. 59, № 4. — С. 16—27.
12. *Voitychuk O.I., Strutynskiy R.B., Yagupolskii L.M., Tinker A., Moibenko O.O., Shuba Y.M.* Sarcolemmal cardiac KATP channels as a target for the cardioprotective effects of the fluorine-containing pinacidil analogue floccalin // *Brit. J. Pharmacol.* — 2011. — V. 162, № 3. — P. 701—711.
 13. *Струтинський Р.Б., Ровенець Р.А., Мойбенко О.О.* Механізми кардіопротекторної дії вітчизняного активатора K_{ATP} -каналів флокаліну // *Таврический медико-биологический вестник.* — 2012. — Т. 15, № 3, ч. 2. — С. 226—229.
 14. *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 флокаліну // *Наука та інновації.* — 2006. — Т. 2, № 4. — С. 77—82.
 15. *Струтинський Р.Б., Пивовар С.М., Тумановська Л.В., Мойбенко О.О.* Кардіопротекторні ефекти флокаліну: відносна роль активації сарколемальних та мітохондріальних аденозинтрифосфатзалежних калієвих K_{ATP} -каналів // *Фіз. журн.* — 2008. — Т. 54, № 6. — С. 15—23.
 16. *Струтинська Н.А., Струтинський Р.Б., Чорна С.В., Семеніхіна О.М., Мись Л.А., Мойбенко О.О., Сагач В.Ф.* Нові фторвмісні активатори АТФ-чутливих калієвих каналів флокалін і тіофлокалін пригнічують кальційіндуковане відкривання мітохондріальної пори у серці шурів // *Фізіол. журн.* — 2013. — Т. 59, № 6. — С. 3—11.
 17. *Alizadeh A.M., Faghihi M., Khori V., Sohanaki H., Pourkhalili K., Mohammadghasemi F., Mohsenikia M.* Oxycocin protects cardiomyocytes from apoptosis induced by ischemia-reperfusion in rat heart: role of mitochondrial ATP-dependent potassium channel and permeability transition pore // *Peptides.* — 2012. — V. 36, № 1. — P. 71—77.
 18. *Струтинський Р.Б., Нагібін В.С., Струтинська Н.А., О.Р.Янчій, Мойбенко О.О.* Вплив флокаліну на розвиток апоптозу та некрозу при аноксії-реоксигенації ізольованих неонатальних кардіоміоцитів // *Фізіол. журн.* — 2013. — Т. 59, № 3. — С. 3—9.
 19. *Das B., Sarkar C.* Cardiomyocyte mitochondrial KATP channels participate in the antiarrhythmic and antiinfarct effects of KATP activators during ischemia and reperfusion in an intact anesthetized rabbit model // *Pol. J. Pharmacol.* — 2003. — V. 55, № 5. — P. 771—786.
 20. *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 // *Фізіол. журн.* — 2011. — Т. 57, № 1. — С. 55—65.
 21. *Suryapranata H.* Coronary haemodynamics and vasodilatory profile of a potassium channel opener in patients with coronary artery disease // *Eur. Heart J.* — 1993. — V. 14. — P. 16—21.
 22. *Friedel H.A., Brogden R.N.* Pinacidil: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in the treatment of hypertension // *Drugs.* — 1990. — V. 39. — P. 929—967.
 23. *Jahandir A., Terzic A.* K_{ATP} -channel therapeutics at the bedside // *J. Mol. Cell. Cardiol.* — 2005. — V. 39. — P. 99—112.
 24. *Струтинський Р.Б., Мойбенко О.О.* Моделювання активності АТФ-залежних калієвих каналів у аорті нормотензивних та гіпертензивних тварин // *Фізіол. журн.* — 2000. — Т. 46, № 6. — С. 54—60.
 25. *Bhatnagar A., Bolli R.* Modulation of K_{ATP} -channels to protect the ischemic myocardium: Clinical implications // *Exp. Clin. Cardiol.* — 1999. — V. 4, № 1. — P. 20—22.
 26. *Струтинський Р.Б., Мойбенко О.О., Ягупольський Л.М.* Дослідження вазомоторних ефектів нових фторвмісних синтетичних активаторів АТФ-залежних калієвих каналів // *Фізіол. журн.* — 2000. — Т. 46, № 4. — С. 17—23.
 27. *Пивовар С.М., Струтинський Р.Б., Ягупольський Л.М., Мойбенко О.О.* Дослідження механізму дії нових фторвмісних аналогів діазоксиду на судинний тонус // *Фізіол. журн.* — 2004. — Т. 50, № 2. — С. 27—34.
 28. *Ягупольський Л.М., Малетина І.І., Петко К.І., Денисенко О.Н., Мойбенко А.А., Струтинський Р.Б., Пивовар С.Н., Тарасова Е.В.* Аналоги активатора калієвих каналів діазоксиду, що містять дифторметокси і трифторметокси групи // *Журнал органічної та фармацевтичної хімії.* — 2008. — Т. 6, випуск 2 (22). — С. 37—47.
 29. *Струтинський Р.Б.* Дослідження впливу нових активаторів АТФ-залежних калієвих каналів на функції серця та вазомоторні реакції в нормальних та патологічних умовах: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. біолог. наук: спец. «Патофізіологія». 14.03.04 — Київ, 2002. — 20 с.
 30. *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 // *Наука та інновації.* — 2009. — Т. 5, № 1. — С. 80—84.
 31. *Патент* України на корисну модель №99508 А 61 К 31/00. Спосіб створення нових активаторів АТФ-залежних калієвих каналів клітинних мембран. / Кришталь О.О., Максимюк О.П., Струтинський Р.Б., Мойбенко О.О., Платонов М.О., Бойко О.М., Васильченко О.В.; заяв. 17.12.2014; опубл. 10.06.2015. — Промислова власність. — 2015. — Бюл. № 11.

32. Chuprina A., Lukin O., Demoiseaux R., Buzko A., Shivanjuk A. Drug-and lead-likeness, target class, and molecular diversity analysis of 7.9 million commercially available organic compounds provided by 29 suppliers // *J. Chem. Inf. Model.* — 2010. — V. 50, № 4. — P. 470–479.
33. Сагач В.Ф., Вавілова Г.Л., Струтинська Н.А., Рудик О.В. Старіння підвищує чутливість до індукторів мітохондріальної пори в серці щурів // *Фізіол. журн.* — 2004. — Т. 50. — № 2. — С. 49–63.
34. Quayle J.M., Nelson M.T., Standen N.B. ATP-sensitive and inwardly rectifying potassium channels in smooth muscle // *Physiol. Rev.* — 1997. — V. 77, № 4. — P. 1165–1232.
35. Струтинський Р.Б., Мойбенко О.О., Чебанов В.А., Горобець М.Ю. Моделювання промислового процесу виробництва препарату «Флокалін» та визначення його оптимально-ефективної дози для лікування захворювань серця // *Наука та інновації.* — 2013. — Т. 9, № 1. — С. 55–63.
9. Strutyński R.B., Kotsiuruba A.V., Neshcheret O.P., Shysh A.M., Rovenets' R.A., Moibenko O.O. Cardioprotective effects of activation of ATP-sensitive potassium channels in experiments in vivo: influence on blood biochemical parameters following ischemia-reperfusion of the myocardium. *Fiziol. Zh.* 2009, 55(6): 12–9 [in Ukrainian].
10. Wakahara N., Katoh H., Yaguchi Y., Uehara A., Satoh H., Terada H., Fujise Y., Hayashi H. Difference in the cardioprotective mechanisms between Ischemic preconditioning and pharmacological preconditioning by diazoxide in rat hearts. *Circ. J.* 2004, 68(2): 156–162.
11. Strutyński R.B., Kotsiuruba A.V., Rovenets' R.A., Strutyńska N.A., Iagupols'kyi Iu.L., Sagach V.F., Moibenko O.O. Biochemical mechanisms of the cardioprotective effect of the K(ATP) channels opener floccalin (medicinal form) in ischemia-reperfusion of myocardium. *Fiziol. Zh.* 2013, 59(4): 16–27 [in Ukrainian].
12. Voitychuk O.I., Strutyński R.B., Yagupolskii L.M., Tinker A., Moibenko O.O., Shuba Y.M. Sarcolemmal cardiac KATP channels as a target for the cardioprotective effects of the fluorine-containing pinacidil analogue floccalin. *Brit. J. Pharmacol.* 2011, 162(3): 701–711.
13. Strutyński R.B., Rovenets' R.A., Moibenko O.O. Mechanisms of cardioprotective action domestic opener of the K_{ATP}-channels floccalin. *Tavrisheskiy mediko-biologicheskii vestnik.* 2012, 15(3). pt. 2: 226–229 [in Ukrainian].
14. Moibenko O.O., Strutyński R.B., Yagupolskii L.M., Mohort M.A. Creation and preparation to apply the new domestic cardioprotective drug – fluorine-containing activator of ATP-dependent potassium channel Floccalin. *Nauka innov.* (Science and Innovation). 2006, 2(4): 77–82 [in Ukrainian].
15. Strutyński R.B., Pyvovar S.M., Tumanov'ska L.V., Moibenko O.O. Cardioprotective effects of floccalin: relative role of activation of sarcolemmal and mitochondrial adenosine triphosphate-dependent potassium channels. *Fiziol. Zh.* 2008, 54(6): 15–23 [in Ukrainian].
16. Strutyńska N.A., Strutyński R.B., Chorna S.V., Semenykhina O.M., Mys' L.A., Moibenko O.O., Sahach V.F. New fluorine-containing openers of ATP-sensitive potassium channels floccalin and tiofloccalin inhibit calcium-induced mitochondrial pore opening in rat hearts. *Fiziol. Zh.* 2013, 59(6): 3–11 [in Ukrainian].
17. Alizadeh A.M., Faghihi M., Khori V., Sohanaki H., Pourkhalili K., Mohammadghasemi F., Mohsenikia M. Oxytocin protects cardiomyocytes from apoptosis induced by ischemia-reperfusion in rat heart: role of mitochondrial ATP-dependent potassium channel and permeability transition pore. *Peptides.* 2012, 36(1): 71–77.
18. Strutyński R.B., Nagibin V.S., Strutyńska N.A., Ianchii O.R., Moibenko O.O. Influence of floccalin on development of apoptosis and necrosis at anoxia-reoxygen-

REFERENCES

- ation of culture rats neonatal cardiomyocytes. *Fiziol. Zh.* 2013, 59(3): 3–9 [in Ukrainian].
19. Das B., Sarkar C. Cardiomyocyte mitochondrial KATP channels participate in the antiarrhythmic and antiinfarct effects of KATP activators during ischemia and reperfusion in an intact anesthetized rabbit model. *Pol. J. Pharmacol.* 2003, 55(5): 771–786.
 20. Strutyns'kyi R.B., Rovenets' R.A., Neshcheret O.P., Tumanov'ska L.V., Boichuk T.M., Dzhuran B.V., Moibenko O.O. Effect of medical form of floccalin on the course of myocardial reperfusion injury. *Fiziol. Zh.* 2011, 57(1): 55–65 [in Ukrainian].
 21. Suryapranata H. Coronary haemodynamics and vasodilatory profile of a potassium channel opener in patients with coronary artery disease. *Eur. Heart J.* 1993, 14: 16–21.
 22. Friedel H.A., Brogden R.N. Pinacidil: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in the treatment of hypertension. *Drugs.* 1990, 39: 929–967.
 23. Jahandir A., Terzic A. K_{ATP} channel therapeutics at the bedside. *J. Mol. Cell. Cardiology.* 2005, 39: 99–112.
 24. Strutyns'kyi R. B., Moibenko O.O. Modeling of K^+ ATP channel activity in normotensive and hypertensive animals. *Fiziol. Zh.* 2000, 46(6): 54–60 [in Ukrainian].
 25. Bhatnagar A., Bolli R. Modulation of K_{ATP} channels to protect the ischemic myocardium: Clinical implications. *Exp. Clin. Cardiol.* 1999, 4(1): 20–22.
 26. Strutyns'kyi R.B., Moibenko O.O., Iahupol's'kyi L.M. The vasomotor effects of new fluorine-containing synthetic activators of ATP-dependent potassium channels. *Fiziol. Zh.* 2000, 46(4): 17–23 [in Ukrainian].
 27. Pyvovar S.M., Strutyns'kyi R.B., Iagupol's'kyii L.M., Moibenko O.O. Study of the mechanism of action of novel fluoro-containing analogs of diazoxide on the vascular tonus. *Fiziol. Zh.* 2004, 50(2): 27–33 [in Ukrainian].
 28. Yagupolskii L.M., Maletina I.I., Petko K.I., Moibenko A.A., Strutynsky R.B., Pivovar S.N., Ye.V. Tarasova. Difluoromethoxy- and trifluoromethoxy-containing analogs of potassium channels activator diazoxide. *J. Org. and Pharmac. Chem.* 2008, 6(22): 37–47.
 29. Strutyns'kyi R.B. *Investigation influence of new activators ATP-dependent potassium channels on cardiac function and vasomotor reactions in normal and pathological conditions.* PhD (pathophysiol.) Kyiv, 2002 [in Ukrainian].
 30. Moybenko O.O., Strutynskiy R.B., Yagupolskii L.M., Mohort M.A., Shalamai A.S. Organization of industrial production of Floccalin – new myotropic spasmolytic and cardioprotector. *Nauka innov.* (Science and Innovation). 2009, 5(1): 80–84 [in Ukrainian].
 31. *Patent of Ukraine №99508.* Krishtal O.A., Maxymyuk O.P., Strutynskiy R.B., Moibenko O.O., Platonov M.O., Boiko O.M., Vasylychenko O.B. Method of creating new activators of ATP-dependent potassium channels of cell membranes [in Ukrainian].
 32. Chuprina A., Lukin O., Demoiseaux R., Buzko A., Shvanyuk A. Drug-and lead-likeness, target class, and molecular diversity analysis of 7.9 million commercially available organic compounds provided by 29 suppliers. *J. Chem. Inf. Model.* 2010, 50(4): 470–479.
 33. Sahach V.F., Vavilova H.L., Strutyns'ka N.A., Rudyk O.V. Aging-related increase of sensitivity of the mitochondrial permeability transition pore to inducers in the rat heart. *Fiziol. Zh.* 2004, 50(2): 49–63 [in Ukrainian].
 34. Quayle J.M., Nelson M.T., Standen N.B. ATP-sensitive and inwardly rectifying potassium channels in smooth muscle. *Physiol. Rev.* 1997, 77(4): 1165–1232.
 35. Strutynskiy R.B., Moybenko O.O., Chebanov V.A., Gorobets N.Yu. Modeling of production industrial process of the drug floccalin and search of its optimally effective dose for treatment of heart diseases. *Nauka innov.* (Science and Innovation). 2013, 9(1): 55–63 [in Ukrainian].

R.B. Strutyński¹, N.A. Strutyńska¹,
O.P. Maximyuk¹, M.O. Platonov², O.M. Boyko³,
A.V. Vasylychenko², I.N. Fedyanovich⁴, V.E. Dosenko¹,
O.A. Krishtal¹

¹Bogomoletz Institute of Physiology,
the NAS of Ukraine,
4, Bogomoletz Str., 01024, Kyiv-24, Ukraine,
tel. +38 (044) 256-20-00, fax. +38 (044) 256-20-00

²Institute of Molecular Biology and Genetics,
the NAS of Ukraine,
150, Zabolotnogo Str., 03680, Kyiv-143, Ukraine,
tel. +38 (044) 526-11-69 (reception room),
fax: +38 (044) 526-07-59

³Taras Shevchenko National University of Kyiv,
64, Volodymyrska Str., Kyiv, Ukraine, 01601,
tel. +38 (095) 909-21-43

⁴Bogomoletz National Medical University, Dental Center,
1, Zoologichna Str., 03057, Kyiv, Ukraine,
tel. +38 (044) 483-13-20, fax: +38 (044) 483-13-20

DEVELOPMENT OF NEW OPENERS OF ATP-SENSITIVE POTASSIUM CHANNELS OF THE CELL MEMBRANES

Two innovative libraries (413 cyclosulfamides and 709 orthopyridine sulfamides) of potential new openers of ATP-sensitive potassium channels of cell membranes were developed. It is shown experimentally that at least ten new original compounds have properties of pharmacological openers of the channels. Seven compounds, namely Z851154982, Z56762024, Z1269122570, Z31153162, Z45679561, Z756371174 and Z649723638, open channels of both types – sarcoplasmic as well as mitochondrial membranes: Simultaneously, Z734043408 compound is a potent activator of aforementioned channels of sarcolemmal membrane only. Z31197374 and Z666664306 compounds show the affinity only to K_{ATP} -channels of mitochondrial type. The results of the work can be used by pharmaceutical companies and scientific research institutes.

Keywords: K_{ATP} -channels, new openers, vasodilation effects, mitochondria, glibenclamide.

Р.Б. Струтинский¹, Н.А. Струтинская¹, А.П. Максимюк¹,
М.О. Платонов², А.М. Бойко³, А.В. Васильченко²,
И.Н. Федянович⁴, В.Е. Досенко¹, О.А. Крыштал¹

¹Институт физиологии им. А.А. Богомольца НАН Украины,
ул. А.А. Богомольца, 4, Киев-24, 01024, Украина,
тел. +38 (044) 256-20-00, факс. +38 (044) 256-20-00

²Институт Молекулярной биологии и генетики
НАН Украины,

ул. Академика Заболотного, 150, Киев-143, 03680, Украина,
тел.: +38 (044) 526-11-69, факс: +38 (044) 526-07-59

³Киевский национальный университет
имени Тараса Шевченко,
ул. Владимирская, 64, Киев, 01601, Украина,
тел. +38 (095) 909-21-43

⁴Национальный медицинский университет
им. А.А. Богомольца, Стоматологический центр,
ул. Зоологическая, 1, Киев, 03057, Украина,
тел. +38 (044) 483-13-20, факс: +38 (044) 483-13-20

РАЗРАБОТКА НОВЫХ АКТИВАТОРОВ АТФ-ЧУВСТВИТЕЛЬНЫХ КАЛИЕВЫХ КАНАЛОВ КЛЕТОЧНЫХ МЕМБРАН

Разработаны две инновационные библиотеки (413 соединений на циклосульфамидиновом ядре и 709 соединений на ортопиримидинсульфамидиновом ядре) новых потенциальных активаторов АТФ-чувствительных калиевых каналов клеточных мембран. Экспериментально показано, что по крайней мере десять новых оригинальных соединений проявляют свойства фармакологических активаторов этих каналов. Семь соединений открывают каналы как саркоплазматической, так и митохондриальной мембран. А именно: Z851154982, Z56762024, Z1269122570, Z31153162, Z45679561, Z756371174 и Z649723638. В то же время соединение Z734043408 является мощным активатором вышеупомянутых каналов только сарколеммальной мембраны. Соединения Z31197374 и Z666664306 проявляют сродство только к K_{ATP} -каналам митохондриального типа. Результаты работы могут быть использованы фармацевтическими компаниями и научно-исследовательскими институтами.

Ключевые слова: K_{ATP} -каналы, новые активаторы, вазодилаторные эффекты, митохондрии, глибенкламид.

Стаття надійшла до редакції 10.05.16