

**В. М. Осипенко, В. Є. Дегтяр, Я. М. Шуба, В. Г. Найдюнов**

## **Модуляція тестостероном блокади калієвих каналів HERG нейролептиками**

*Мы исследовали способность тестостерона модулировать блок HERG-калиевого тока  $I_{Kr}$  нейролептиками галоперидолом, пимозидом и флуспириле-ном (антипсихотические препараты). Каналы HERG (Human-Ether-a-go-go-Gene) были экспрессированы в ооцитах *Xenopus*. Проводимый данными каналами калиевый ток  $I_{Kr}$  является быстрой компонентой калиевого тока задержанного выпрямления кардиомиоцитов, который играет важную роль в процессе реполяризации в течение плато потенциала действия и регуляции сердечного ритма. Предварительная обработка тестостероном HERG-экспрессирующих ооцитов приводила к уменьшению значения максимального блока  $I_{Kr}$  и увеличению концентрации блокатора (нейролептика), необходимой для развития половинного блока, тестостерон также уменьшал потенциалозависимость блока. Наши результаты показывают, что андрогены (тестостерон) могут служить протекторами против антиаритмического действия некоторых кардиотоксических препаратов.*

### **Вступ**

Головною причиною смертельно небезпечних вентрикулярних аритмій, таких як torsades de pointes (TdP), є long-QT-синдром, який виникає внаслідок порушення серцевої реполяризації [6, 7, 8, 17, 25, 37, 39,41]. Порушення серцевої реполяризації може бути результатом побічної дії різноманітних лікарських препаратів (антиаритміки, антидепресанти, антигістаміни, антибіотики, антималярійні та антипсихотичні препарати), які внаслідок цієї побічної дії блокують калієві канали, подовжують QT інтервал і, таким чином, спричиняють TdP [5, 12, 15, 16, 18, 23, 29, 31, 34, 35, 39, 40].

В кардіоміоцитах ідентифіковано більше ніж 12 різноманітних калієвих струмів, але тільки два типи потенціалкерованих калієвих каналів відіграють значну роль у реполяризації потенціалу дії: транзйентний вихідний струм ( $I_{to}$  -- швидко активується, відповідає за ранню реполяризацію і "зубець" після піку потенціалу дії) і струм затриманого випрямлення ( $I_K$  – максимально активується упродовж плато потенціалу дії, складається з швидкої -  $I_{Kr}$  і повільної -  $I_{Ks}$  компонент) [8]. Калієвий канал, кодований геном HERG (Human-Ether-a-go-go-Gene) [35, 36, 38], генерує швидкий компонент  $I_{Kr}$  калієвого струму затриманого випрямлення, який має важливе значення в процесі реполяризації потенціалу дії кардіоміоцитів [7, 8, 21]. Особливістю калієвих каналів HERG є їх дуже висока чутливість, порівняно з іншими типами серцевих калієвих каналів, до препаратів різних типів. У зв'язку з цим, саме канали HERG є мішенню дії багатьох кардіотоксичних препаратів, які призводять до подовження QT-інтервалу кардіограми та виникнення аритмій [5, 18, 20, 27, 29, 31, 34, 35, 39].

© В. Є. Дегтяр, В. М. Осипенко, Я. М. Шуба

Нещодавно було доведено, що TdP, індукована багатьма антиаритмічними та іншими лікарськими препаратами, виникає набагато частіше у жінок, ніж у чоловіків [22, 25, 28, 41]. У зв'язку з цим було висунуто гіпотезу про здатність статевих гормонів впливати на властивості калієвих каналів [25, 28, 41]. Причини цього феномена не з'ясовано, але це може бути пов'язано з тим, що жінки мають довший QT-інтервал електрокардіограми порівняно з чоловіками [28, 41]. Так, QT-інтервал чоловіків починає скорочуватись в період статевої зрілості, а потім поступово подовжується, і приблизно в віці 50 років досягає рівня QT-інтервалу жінок [28]. Період скорочення QT-інтервалу припадає саме на той час, коли рівень андрогенів найвищий у чоловіків, а рівень естрогенів найвищий у жінок [28]. Ці факти передбачають роль статевих гормонів в регуляції рівня експресії та властивостей серцевих калієвих каналів, модуляції чутливості каналів до проаритмічних препаратів і, особливо, каналів, кодованих геном HERG [9].

### **Методика**

Для вивчення ролі статевих гормонів у модуляції блокування калієвих каналів кардіотоксичними препаратами ми використовували ооцити *Xenopus* як систему, яка здатна взаємодіяти з гормонами та реагувати на їх дію [13, 19, 24, 33]. В ооцитах ми експресували канали HERG і вивчали ефект модуляції тестостероном блоку калієвого струму  $I_{Kr}$  нейролептиками галоперидолом, пімозидом і флуспіриленом. Ці препарати є антагоністами  $D_{2-4}$ -допамінових рецепторів і широко використовуються для лікування психічних захворювань, і в деяких випадках можуть призводити до виникнення вентрикулярних аритмій [1, 12, 15, 16, 20, 32]. У нашій попередній праці вперше показано, що пімозид і флуспірилен є високоафінними блокаторами калієвих каналів HERG [2], здатність галоперидолу ефективно блокувати HERG було показано раніше Suessbrich H et. al. [34].

Методика отримання HERG-комплементарної РНК виділення ооцитів, інжекція розчину РНК в ооцити, методика електрофізіологічних експериментів, приготування розчинів тестостерону і нейролептиків не відрізнялися від описаних раніше [2, 3].

### **Результати**

Раніше довели, що тестостерон може зменшувати струм  $I_{Kr}$  [3]. В даній роботі ми досліджували здатність тестостерону модифікувати чутливість калієвих каналів HERG до нейролептиків. Галоперидол, пімозид і флуспірилен прикладали до ооцитів, преінкубованих в 1 мкмоль/л тестостерону. Починаючи з цієї концентрації гормону тестостерон ефективно взаємодіє з ооцитами і зменшує струм через канали HERG приблизно на 30 %, для досягнення ефекту менші концентрації тестостерону потребували значно більше часу інкубування ооцитів в гормоні. В наших попередніх роботах показано, як виглядають струми, і як тестостерон їх зменшує [2, 3]. Час інкубування в тестостероні коливався від 3-х до 8-ми годин, після чого ооцити використовували в електрофізіологічному експерименті.

Інші наші дослідження довели, що нейролептики галоперидол, пімозид і флуспірилен є високоафінними блокаторами каналів HERG [2]. Форма

кривої потенціалзалежності блоку нейролептиками нагадує форму активаційної кривої. Блок наростає синхронно з розвитком активації і досягає насичення, коли активаційна крива виходить на стаціонарний рівень, що свідчить про участь відкритого стану каналу в блокуванні (рис. 1,а). За силою блоку нейролептики можна розташувати в такій послідовності: галоперидол  $\geq$  пімозид  $>$  флуспірилен.

Рис. 1 демонструє ефект тестостерону на блокаду нейролептиками струму, який розвивається у відповідь на активаційний протокол. Зображення протоколу наведено на вставці (див.рис. 1,а). Рис. 1,а являє собою потенціалозалежність блоку HERG-індукованого струму нейролептиками в контрольних ооцитах, рис. 1,б – потенціалзалежність блоку нейролептиками HERG-індукованого струму в ооцитах, преінкубованих в 1 мкмоль/л тестостерону. Всі нейролептики прикладалися в концентрації 10 мкмоль/л. Обробка ооцитів тестостероном зменшувала максимальний рівень блоку всіма трьома препаратами при потенціалах, вищих за -20 мВ, і значно послаблювала потенціалзалежність блоку, так що при потенціалах, нижчих за -30 мВ, блок в оброблених тестостероном ооцитах ставав значно сильнішим порівняно з контролем. В контролі галоперидол, пімозид і флуспірилен блокували канали HERG з показниками  $IC_{50}$  (концентрація блокатора,

необхідна для розвитку половинного блоку) і A (максималтний блок) відповідно 1,36 мкмоль/л і 73 %, 1,74 мкмоль/л і 76 %, 2,34 мкмоль/л і 65 %.  $IC_{50}$  і A було отримано як показники апроксимації дозозалежних

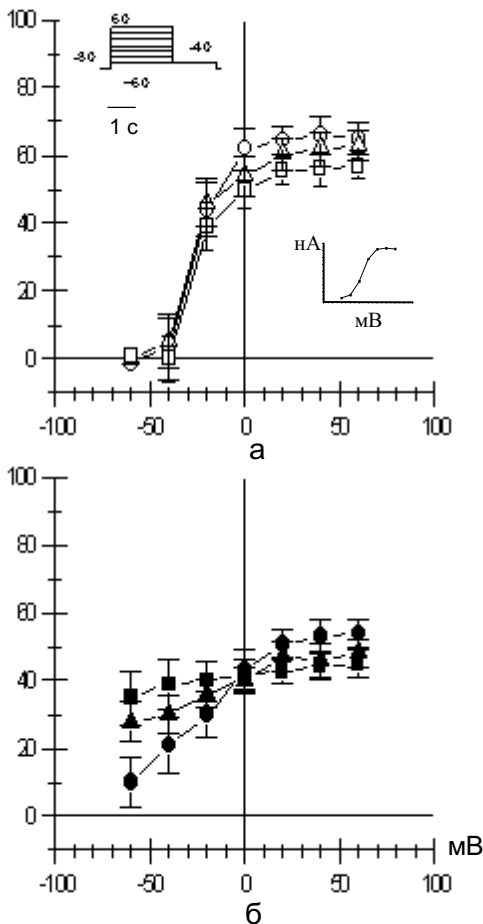


Рис. 1. Ефект тестостерону на потенціалзалежність блоку калієвого струму затриманого випрямлення  $I_{Kr}$  через канали HERG, експресовані в ооцитах Xenopus. Струм отримано у відповідь на активаційний протокол: а - потенціалзалежність блоку при дії галоперидолу (кружечки) (n = 6), пімозиду (трикутники) (n = 9) і флуспірилену (квадратики) (n = 11) в концентрації 10 мкмоль/л на контрольні ооцити з експресованими каналами HERG; б - те ж саме, що і на а, але для HERG-експресуючих ооцитів, оброблених 1 мкмоль/л тестостерону від 3 до 8 год. За віссю ординат – блок струму у відсотках, за віссю абсцис – значення деполаризаційного імпульсу в мілівольтах. На вставці на рис. 1,а показано активаційний протокол і відповідну йому активаційну криву (вольтамперна характеристика максимальних “хвостових струмів”). Блок розраховували за формулою  $A (\%) = 100[(I_0 - I) / I_0]$ , де  $I_0$  - струм в контролі, а I - струм за наявності блокатора.

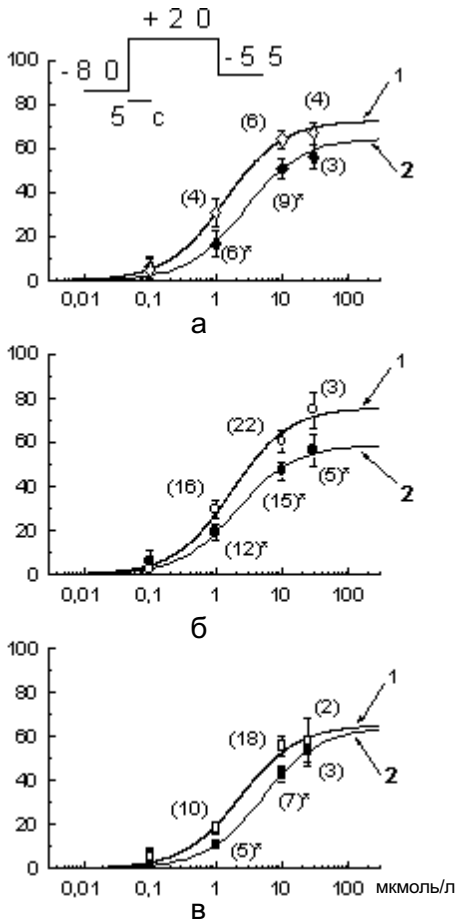


Рис. 2. Ефект тестостерону на блокаду нейролептиками серцевого калієвого струму затриманого випрямлення  $I_{Kr}$  в HERG-експресуючих ооцитах *Xenopus*. а: - 1 - крива доза-ефект при дії галоперидолу на контрольні ооцити; 2 - крива доза-ефект при дії галоперидолу на ооцити, преінкубовані від 3 до 8 год в 1 мкмоль/л тестостерону; б - те саме для пімозиду; в - те саме для флуспірилену. Струм розвивається у відповідь на активаційний протокол, зображений на вставці на рис. 2,а. Блок вимірювався як зменшення струму, що розвивається у відповідь на миттєву реполяризацію до  $-55$  мВ з деполаризуючого потенціалу та  $+20$  мВ при прикладанні блокатора в різних концентраціях. За віссю ординат - блок "хвостового" струму у відсотках. За віссю абсцис - логарифм концентрації нейролептика. У дужках подано кількість протестованих ооцитів для кожної точки. Криві являють собою апроксимацію експериментальних даних ізотермою Ленгмюра: блок (%) =  $100(I_0 - I / I_0) = A \cdot A / (1 + [C] / IC_{50})$ , де  $I_0$  і  $I$  - значення струмів без та за наявності нейролептика,  $IC_{50}$  - концентрація нейролептика, необхідна для половинного блоку,  $A(\%) = 100(I_0 - I_{min} / I_0)$  - максимальний блок ( $I_{min}$  - значення струму при нескінченно високій концентрації блокатора,  $[C]$  - концентрація нейролептика). Зірочками відмічено статистично достовірні точки, з  $P < 0,05$ .

кривих ізотермою Ленгмюра (рис. 2), кількість протестованих клітин подано в дужках, зірочками відмічено статистично достовірні точки з ( $P < 0,05$ ). Тестостерон не тільки зменшував рівень максимального блоку нейролептиками, але також зменшував ефективність блоку.  $IC_{50}$  і  $A$  відповідно склали  $2,73$  мкмоль/л і  $65\%$  для галоперидолу,  $2,08$  мкмоль/л і  $59\%$  для пімозиду,  $5,04$  мкмоль/л і  $64\%$  для флуспірилену в ооцитах, інкубованих в тестостероні (рис. 2). Таким чином, обробка тестостероном збільшує  $IC_{50}$  і зменшує  $A$  для всіх трьох агентів, найбільше максимальний блок зменшувався для пімозиду і більш за все  $IC_{50}$  збільшувався для флуспірилену.

### Обговорення

Головним результатом наших експериментів є те, що тестостерон не лише зменшує амплітуду струму  $I_{Kr}$  через канали HERG [3], але також модулює показники блокади цих каналів нейролептиками галоперидолом, пімозидом і флуспіриленом і, таким чином, може відіграти протекторну роль проти кардіотоксичної дії декотрих препаратів.

Нейролептики, які є антагоністами  $D_{2-4}$ -допамінових рецепторів, мають різноманітну хімічну структуру. Пімозид і флуспірилен є фенілбутилпiperидинами, а галоперидол є бутирофеноном [1, 32]. Ці речовини, окрім

того, що вони є антагоністами допамінових рецепторів, інгібують потенціалзалежні натрієві, калієві і кальцієві іонні канали [10, 26, 30]. Ці результати дозволяють припустити те, що потенціалзалежні іонні канали мають рецептори для нейролептиків. Найбільш вірогідний механізм їх дії - це зв'язування з каналами у відкритому або інактивованому стані, але не в стані спокою [34].

Кардіотоксичність нейролептиків, особливо галоперидолу, звичайно проявляється як подовження QT-інтервалу і ініціація TdP [12, 15, 16, 20, 34]. Найбільш вірогідний механізм аритмогенної дії галоперидолу - це високоафінна блокада HERG-калієвих каналів з  $IC_{50}$  близько 1 мкмоль/л [34]. Механізм блокади HERG галоперидолом може включати зв'язування з інактивованим станом каналу [34].

Нами було показано, що всі три агенти блокують канали HERG в одному і тому самому діапазоні концентрацій з  $IC_{50}$  1,36, 1,74, 2,34 мкмоль/л і максимальний блок дорівнював 73, 76 і 65% для галоперидолу, пімозиду і флуспірилену відповідно [2]. За силою блокуючої дії нейролептики можна розташувати в такій послідовності: галоперидол  $\geq$  пімозид  $>$  флуспірилен. Пімозид і флуспірилен переважно блокують канали у відкритому стані, тоді як галоперидол може взаємодіяти як з відкритим, так і з інактивованим станом каналу [2]. Переважна взаємодія нейролептиків з відкритим станом калієвих HERG-каналів сумісна з механізмом блокади нейролептиками інших типів потенціалзалежних каналів.

Преінкубація ооцитів в тестостероні зменшувала рівень максимального блоку HERG-каналів усіма трьома нейролептиками при високих деполяризаційних потенціалах (вищих за -20 мВ) і послаблювала потенціалзалежність блоку так, що при потенціалах, нижчих за -30 мВ (потенціали малої активації каналів HERG), інгібування в оброблених тестостероном ооцитах ставало навіть більше порівняно з контролем. Блок при потенціалі -55 мВ мав такі показники:  $IC_{50}$  (концентрація половинного блокування) 2,73, 2,08 і 5,04 мкмоль/л та А (максимальний блок) 65, 59 і 64 % відповідно для галоперидолу, пімозиду і флуспірилену. Отже, можна припустити, що крім зменшення блоку відкритих каналів, тестостерон може зміщувати дію нейролептиків з переважного блокування відкритих каналів на блокування каналів як у відкритому стані, так і в стані спокою.

Система експресії ооцитів *Xenopus* дуже зручна для вивчення різних типів іонних каналів, але, певна річ, значно відрізняється від системи експресії клітин ссавців. Тому ми не можемо прямо стверджувати, що наші результати є адекватними для клітин ссавців. Але наші дані передбачають, що тестостерон може відігравати протекторну роль проти блокуючої дії деяких препаратів на калієві струми, особливо це стосується серцевого HERG-калієвого струму затриманого випрямлення. З літератури відомо, що саме HERG є мішенню дії багатьох лікарських препаратів і є значно чутливішим до їх блокуючої дії порівняно з іншими серцевими калієвими каналами [5, 7, 8, 18, 20, 27, 29, 31, 34, 35, 40].

Ці результати узгоджуються з тим, що чоловіки мають значно менший рівень індукованого лікарськими препаратами подовження тривалості QT-інтервалу порівняно з жінками. Гіпотетично HERG-калієві канали повинні мати молекулярний детермінант, який контролює блокаду каналів як мінімум кілько-

ма речовинами, які можуть індукувати long QT-синдром (наприклад, блокатори відкритого стану каналів), і в ооцитах *Xenopus* цей детермінант може регулюватися активацією поверхневих мембранних рецепторів тестостероном.

**V.N.Osipenko, V.E.Degtiar, Y.M.Shuba, V.G. Naidionov**

### **TESTOSTERON MODULATION OF HERG CHANNELS BLOCK BY NEUROLEPTICS**

The repolarisation phase of cardiac action potential is characterized by sexual dimorphism suggesting the role of sex steroid hormones in the regulation of K<sup>+</sup> channels. Here we report on the effect of testosterone on blockade of HERG-encoded K<sup>+</sup> channels induced by neuroleptics. These compounds are used in clinics to treat psychiatric disorders, but reportedly have proarrhythmic side effects, on HERG-encoded K<sup>+</sup> channels responsible for the rapid component of cardiac delayed rectifier K<sup>+</sup> current, I<sub>Kr</sub>. HERG was expressed in *Xenopus* oocytes, HERG-expressing oocytes were preincubated in 1 μM of testosterone from 3 to 8 hours before experiments. The extent of the blockade by neuroleptics in control oocytes increased with depolarization correlating with channels activation consistent with open-channel blocking mechanism. The IC<sub>50</sub> and A (maximal block) values for the haloperidol-, pimozi- and fluspirilen-induced blockade of fully activated I<sub>Kr</sub> were 1,36 μM and 73 %, 1,74 μM and 76 %, 2,34 μM and 65 % respectively. Testosterone decreased extent of maximal block and significantly diminished block voltage-dependance of I<sub>Kr</sub> inhibition, it also decreased the efficiency of block, with IC<sub>50</sub> and A values of 2,73 μM and 65 %, 2,08 μM and 59 %, 5,04 μM and 64 % for haloperidol, pimozi- and fluspirilen respectively. Testosterone treatment increased IC<sub>50</sub> and decreased A for all three agents. The largest decrease in A was with pimozi- and the largest increase in IC<sub>50</sub> was with fluspirilen. Our results suggest protective role of testosterone (androgens) against proarrhythmic side effects of some compounds.

*A. A. Bogomoletz Institute of Physiology, and International Center of Molecular Physiology National Academy of Sciences of Ukraine, Kiev, Ukraine*

### **СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Катцунг Б. Г. Базисная и клиническая фармакология. СПб., 1998. - Т. 1. - гл. 28. - С. 524 - 537.
2. Осипенко В.М., Дегтяр В.Є., Найдьонов В.Г., Шуба Я.М. Блокування калієвих каналів HERG, експресованих в ооцитах *Xenopus*, антипсихотичними препаратами // Фізіол. журн. - 2001. - 47, № 1. - С. 17-25.
3. Осипенко В.М., Дегтяр В.Є., Найдьонов В.Г., Шуба Я.М. Вплив статевих гормонів на калієві канали HERG, експресовані в ооцитах *Xenopus* // Фізіол. журн. - 2001. - 47, № 2. - С. 24-31.
4. Bruggeman A., Stuhmer W., Pazdol A. et. al. Mitosis-promoting factor-mediated suppression of a cloned delayed rectifier potassium channel expressed in *Xenopus* oocytes // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. - 1997. - 94. - P. 537 - 542.
5. Busch A.E., Eigenberg B., Jurkievicz N. K. et al. Blockade of HERG channels by class III antiarrhythmic azimilide: mode of action // Brit. J. Pharmacol. - 123. - P. 23 - 30.
6. Curran M.E., Splawski I., Timothy K.W. et. al. A molecular basis for cardiac arrhythmia: HERG mutations cause long QT syndrome // Cell. - 1995. - 80. - P. 795 - 803.
7. Dan M. Roden, Sabina Kupersmidt From genes to channels: normal mechanisms // Cardiovasc. Res. - 1999. - 42. - P. 318 - 326.
8. Dirk J. Snyders Structure and function of cardiac potassium channels // Cardiovasc. Res. - 1999. - 42. - P. 377 - 390.

9. *Drici M.D., Burklow T., Haridasse V. et. al.* Sex hormones prolong the QT-interval and downregulate potassium channel expression in the rabbit heart // *Circulation.* - 1996. - Sep. - 94. - 6. - P. 1471 - 1474.
10. *Enyert J.J., Biagi B.A., Mlinar B.* Preferential block of T-type calcium channels by neuroleptics in neural crest-derived rat and human C cell lines // *Mol. Pharmacol.* - 1992. - 42. - P. 364 - 372.
11. *Erulkar S.D.* The influence of 17-beta-oestradiol on K<sup>+</sup> currents in smooth muscle cells isolated from immature rat uterus // *Proc. R. Soc. Lond.* - 1994. - 256. - P. 59 - 65.
12. *Fayer S.A.* Torsades de pointes ventricular tachyarrhythmia associated with haloperidol // *J. Clin. Psychopharmacol.* - 1986. - 6. - P. 375 - 376.
13. *Fortune J.E.* Steroid production by *Xenopus* ovarian follicles at different developmental stages // *Dev. Biol.* - 1983. - 99. - P. 502 - 509.
14. *Goldin A.L.* Maintenance of *Xenopus Laevis* and Oocyte Injection // *Methods in Enzymology.* - 1992. - 207. - chapter 15. - P. 266 - 279.
15. *Henderson R.S., Lane S., Henry J.A.* Life-threatening ventricular arrhythmia (torsades de pointes) after haloperidol overdose // *Hum. Exp. Toxicol.* - 1991. - 10. - P. 482 - 484.
16. *Hunt N., Stern T.A.* The association between intravenous haloperidol and torsades de pointes // *Psychosomatics.* - 1995. - 36. - P. 541 - 549.
17. *Janse M.J. and Wilde A.A.* Molecular mechanisms of arrhythmias // *Rev. Port. Cardiol.* - 1998. - 2. - P. 1141 - 1146.
18. *Jo S.H., Youm J.B., Lee C.O. et. al.* Blockade of the HERG human cardiac K(+) channel by the antidepressant drug amitriptyline // *Brit. J. Pharmacol.* - 2000. - Apr. - 129:7. - P. 1474 - 1480.
19. *Kado R.T., Marcher K., Ozon R. et al.* Electrical membrane properties of the *Xenopus laevis* oocyte during progesterone-induced meiotic maturation // *Dev. Biol.* - 1981. - 84. - P. 471 - 476.
20. *Kang J., Wang L., Cai F., Rampe D.* High affinity blockade of the HERG cardiac K(+) by the neuroleptic pimozide // *Eur. J. Pharmacol.* - 2000. - Mar. - 392:3. - P. 137 - 140.
21. *Karen K. Deal, Sarah K. England, Michael M. Tamkun* Molecular Physiology of Cardiac Potassium Channels // *Physiol. Rev.* - 1996. - 76:1. - Jan. - P. 49 - 67.
22. *Kawasaki R.* Increased propensity of woman to develop torsades de pointes during complete heart block // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* - 1995. - 6. - P. 1032 - 1038.
23. *Ko C.M., Ducic I., Shuba Y. et al.* Suppression of mammalian K(+) channel family by ebastine // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* - 1997. - 281. - P. 233 - 244.
24. *Le Goascogne C., Sananes N., Gouezou M. et. al.* Testosterone-induced meiotic maturation of *Xenopus laevis* oocytes: evidence for an early in the synergistic action of insulin // *Develop. Biol.* - 1985. - 109. - P. 9 - 14.
25. *Makkar R.R., From B.S., Steinmann R.T. et. al.* Female gender as a risk factor for Torsades de Pointes associated with cardiovascular drugs // *JAMA.* - 1993. - 270. - P. 2590 - 2597.
26. *Ogata N., Yoshii M., Narachashi T.* Psychotropic drugs block voltage-gated ion channels in neuroblastoma cells // *Brain Res.* - 1989. - 476. - P. 140 - 144.
27. *Rampe D., Murawski M.K., Grau J. et. al.* The antipsychotic agent sertindol is a high affinity antagonist of the human cardiac potassium channel HERG // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* - 1998. - 286. - P. 788 - 793.
28. *Rautaharju P.M., Zhou S.H., Wong S. et. al.* Sex differences in the evolution of the electrocardiographic QT- interval with age. // *Can. J. Cardiol.* - 1992. - 8. - P. 690 - 695.

29. Roy M.L., Dumaine R. HERG, a primary human ventricular target of the nonsedating antihistamin terfenadin // Circulation . -1996. - 94, №4. - P. 817 - 823.
30. Sah D.W.Y. and Bean B.P. Inhibition of P-type and N-type calcium channels by dopamine receptor antagonists // Mol. Pharmacol. - 1994. - 45. - P. 84 - 92.
31. Sanguinetti M.C., Jiang C., Curran M.E. et.al. A mechanistic Link Between an Inherited and an Acquired Cardiac Arrhythmia: HERG Encodes the Ikr Potassium Channel // Cell. - 1995. - 81. - P. 299 - 307.
32. Seeman P., Lee T., Chau-Wong M. et. al. Antipsychotic drug doses and neuroleptic / dopamine receptors // Nature. - 1976. - 261. - P. 717 - 719.
33. Smith D. The induction of oocyte maturation: transmembrane signalling events and regulation of the cell cycle // Development. - 1989. - 107. - P. 685 - 699.
34. Suessbrich H., Schonherr R.R. et.al. The inhibitory effect of the antipsychotic drug haloperidol on HERG potassium channels expressed in Xenopus oocytes // Brit. J. Pharmacol. - 1997. - 120. - P. 968 - 974.
35. Tagliatella M., Castaldo P., Pannaccione A. et. al. Human Ether-a-gogo related gene (HERG) K<sup>+</sup> channels as pharmacological targets // Biochem. Pharmacol. - 1998. - 55. - P. 1741 - 1746.
36. Trudeau M.C., Warmke J.W., Ganetzky B. et. al. HERG, a human inward rectifier in the voltage-gated potassium channel family // Science. - 1995. - 269. - P. 92 - 95.
37. Viskin S. Long QT syndromes and torsade de pointes // Lancet. - 1999. - Nov. - 354:9190. - P. 1625 - 1633.
38. Warmke J.E., Ganetzky B. A family of potassium channels genes related to eag in Drosophila and mammals // Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. - 1994. - 91. - P. 3438 - 3442.
39. Welch R., Chue P. Antipsychotic agents and QT changes // j. Psychiatry Neurosci. - 2000. - Mar. - 25:2. - P. 154 - 160.
40. Woosley R.L. Cardiac actions of antihistamins // Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. - 1996. - 36. - P. 233-252.
41. Zareba W., Locati E.H., Moss A. J. et. al. Age- and sex-related differences in clinical manifestations in patients with congenital long-QT // Circulation. - 1998. - Jun. - 97:22. - P. 2237 - 2244.

*Ін-т фізіології ім. О.О.Богомольця НАН  
України;*

*Міжнар. центр молек. фізіології НАН Украї-  
ни, Київ*

*Матеріал надійшов  
до редакції 4.09.2000*