

С.М. Пивовар, Р.Б. Струтинський, Л.М. Ягупольський, О.О. Мойбенко

Дослідження механізму дії нових фторвмісних аналогів діазоксиду на судинний тонус

На изолированных препаратах аорты крыс показано, что новые фторсодержащие аналоги диазооксида (DiazoFr и DiazoFm) проявляют вазодилаторные свойства, связанные с активированием АТФ-чувствительных калиевых каналов. Установлено, что DiazoFr более мощный вазодилатор во всем диапазоне концентрации. Выдвинуто гипотезу о том, что его вазодилаторное действие связано как с активированием сарколеммальных K_{ATP} -каналов так и с влиянием на митохондрии.

ВСТУП

Відкриті в 1983 р А.Нома АТФ-чутливі калієві (K_{ATP}) канали [18] є одним з важливих регуляторних механізмів серцево-судинної системи, особливо при патологічних станах, пов'язаних з ішемією та гіпоксією тканини. За фізіологічних умов K_{ATP} -канали кардіоміоцитів і судинних гладеньком'язових клітин переважно перебувають у закритому стані та активуються при зменшенні внутрішньоклітинної концентрації АТФ, зміною рН та багатьма ендogenous біологічно активними речовинами (аденозин, простагліцин, NO тощо) [12]. Як виявилось, активування цих каналів, можливе також за допомогою синтетичних сполук – активаторів K_{ATP} -каналів.

Описано два основних типи K_{ATP} -каналів: сарколеммальні (сарк K_{ATP} канали), локалізовані в сарколемі, та мітохондріальні (міто K_{ATP} -канали), розташовані на внутрішній мембрані мітохондрій. Активація сарк K_{ATP} -каналів викликає збільшення виходу калію зі збудливих клітин, гіперполяризацію мембрани, зменшення входу кальцію, розслаблення м'язових клітин і вазодилатацію. Типовим активатором цих каналів є пінацидил і синтезований

Л.М. Ягупольським і описаний нами фторвмісний його аналог – флокалін [1]. Що стосується вазодилаторних механізмів дії активаторів міто K_{ATP} каналів, то вони недостатньо вивчені.

Серед різних за хімічною будовою активаторів K_{ATP} -каналів, останнім часом особливу увагу дослідників привертає діазоксид, який має більш виражені кардіопротекторні властивості, тобто введення препарату може захищати міокард від ішемічного пошкодження, що вперше показав Garlid [8]. Проте точного механізму кардіопротекторної дії діазоксиду досі не встановлено. Як вважають, діазоксид активує переважно міто K_{ATP} -канали [9], які, на думку багатьох учених відіграють важливу роль у кардіопротекції [14]. Крім того, потрібно враховувати і вазодилаторні властивості діазоксиду, які пов'язані з активуванням сарк K_{ATP} -каналів [21]. Їх активування при виникненні гіпоксичних та ішемічних станів призводить до розширення судин та кращого кровопостачання тканин, що є також захисним механізмом при ішемічних пошкодженнях [6].

У роботах останніх років висловлюється припущення, що дія діазоксиду може бути пов'язаною не тільки з активуванням

міто $K_{AT\Phi}$ -каналів, а із інгібуванням активності сукцинатдегідрогенази та пригніченням окиснення сукцинату [11], утворенням вільних радикалів [7, 20], тобто діазоксид може мати інші мітохондріальні мішені для дії.

Використання активаторів $K_{AT\Phi}$ -каналів у клініці є досить проблематичним, адже вони можуть мати побічні ефекти, зокрема пригнічувати виділення інсуліну панкреатичними β -клітинами та викликати збільшення вивільнення катехоламінів [5]. Все це зумовлює необхідність поширення досліджень з метою створення нових активаторів $K_{AT\Phi}$ -каналів більш специфічні дії.

Відомо, що введення атома фтору або фторованої групи в молекулу лікарського препарату може зменшувати його токсичність, біологічна активність при цьому залишається незмінною або навіть посилюється. Раніше нами показано, що фторвмісні аналоги пінацидилу – флокалін і ПФ-10 мають значні кардіопротекторні властивості [2] та досить малу токсичність – напівлетальна доза флокаліну для білих щурів становить 2150 мг/кг, тоді як для пінацидилу 600 мг/кг [3].

Мета нашої роботи – дослідження вазодилататорних властивостей і можливих механізмів дії нових фторвмісних аналогів діазоксиду, позначених як DiazoFp і DiazoFm.

МЕТОДИКА

Досліди проведено на ізольованих, перфузованих нормальним розчином Кребса, кільцевих препаратах аорти щурів. Ізольовані судинні кільця мали діаметр 2 мм, ширину 1,5 мм. Усі тестування судинних препаратів проводили в ізометричному режимі з початково заданою напруженістю, при якій вони генерували максимальну силу у відповідь на дію норадреналіну (10 мкмоль/л). За допомогою автоматичного термостату температура розчину в камері підтримувалась на рівні 37 °C з точністю до $\pm 0,5^\circ\text{C}$. Робочий розчин

насичували киснем за допомогою карбогену (газовою сумішю 95% O_2 і 5% CO_2). Перед вимірюванням судинні препарати, закріплені в експериментальній камері, витримували протягом 60 хв у нормальному розчині Кребса наступного складу (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. Гіперкалієвий розчин Кребса готували еквімолярною заміною NaCl на KCl, кінцева молярність яких була (ммоль/л): NaCl – 36,3 та KCl – 90 відповідно.

Солі, використані для приготування розчинів Кребса, а також норадреналін, діазоксид, глібенкламід, 5-гідроксидеканова кислота (5-HD) і диметилсульфоксид були виробництва фірми “Sigma Chemical” (США). Нові фторвмісні аналоги діазоксиду та їх розчинник – диметилацетамід, було синтезовано співробітниками Інституту органічної хімії НАН України (керівник проф. Л.М. Ягупольський). Вони відрізняються від діазоксиду наявністю фторвмісної групи, яка у випадку DiazoFp розташована в пара-положенні, у DiazoFm – у мета-положенні.

Дослідження вазодилататорних властивостей DiazoFp і DiazoFm проводили на фоні підвищеного судинного тону, який отримували за допомогою попереднього використання норадреналіну (10 мкмоль/л) або гіперкалієвого розчину Кребса залежно від мети експерименту. Ймовірні механізми дії нових фторвмісних сполук вивчали за допомогою блокатора $K_{AT\Phi}$ -каналів глібенкламід (10 мкмоль/л) та специфічного блокатора міто $K_{AT\Phi}$ -каналів – 5-HD у концентрації 200 мкмоль/л. В експериментах з інгібуванням $K_{AT\Phi}$ -каналів глібенкламідом судинні смужки попередньо (до введення DiazoFp і DiazoFm) протягом 5 хв, перфузували глібенкламідом (10 мкмоль/л). У серії експериментів з інгібуванням міто $K_{AT\Phi}$ -каналів – попередньо, за 5 хв до введення нових активаторів калієвих

каналів, починали подавати в перфузуючий розчин 5-HD (200 мкмоль/л) і продовжували його подачу під час усього експерименту. Інгібітори K_{ATP} -каналів розчиняли: глібенкламід – у суміші диметилсульфоксиду та етилового спирту (1:1), концентрація якої в експериментальній камері не перевищувала 0,02 % і практично не впливала на судинні реакції; 5-HD у нормальному розчині Кребса.

Результати дослідження обробляли методом варіаційної статистики з використанням критерію *t* Стьюдента. Значення $P < 0,05$ розглядали як статистично достовірні.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Нами встановлено, що фторвмісні аналоги діазоксиду в концентрації 1–100 мкмоль/л проявляють добре виражені вазодилаторні властивості та дозо-залежно розслаблюють кільцеві препарати аорти, попередньо скорочені норадреналіном (10 мкмоль/л) (рис. 1, а). При найменшій використаній концентрації (1 мкмоль/л) їх вазодилаторні ефекти майже не відрізняються між собою та від діазоксиду. При

концентрації 10 і 100 мкмоль/л DiazoFp проявляє більші вазодилаторні властивості та розслаблює судинні препарати у середньому на $52,898 \pm 4,51$ ($P < 0,001$; $n = 10$) та $99,4 \pm 3,19$ % ($P < 0,001$; $n = 6$) від вихідного рівня відповідно, тоді як DiazoFm лише на $28,03 \pm 3,76$ ($P < 0,001$; $n = 14$) та $66,60 \pm 6,70$ % ($P < 0,001$; $n = 10$); у цьому випадку діазоксид розслаблював кільцеві препарати аорти у середньому на $38,64 \pm 3,43$ ($P < 0,001$; $n = 16$) та $79,89 \pm 6,70$ % ($P < 0,001$; $n = 8$) від вихідного рівня відповідно. Тобто, DiazoFp проявляв в 1,89 ($P < 0,001$) та 1,49 ($P < 0,05$) разів сильніші вазодилаторні властивості, ніж DiazoFm і в 1,37 ($P < 0,05$) і 1,24 ($P < 0,05$), ніж діазоксид. Отримані нами результати дозволяють віднести нові фторвмісні аналоги діазоксиду до класу вазодилаторів.

Слід відзначити, що вазодилаторні властивості діазоксиду були відомі задовго до відкриття K_{ATP} -каналів, проте лише в 1989 р. Quast показав [21], що діазоксид здатний відкривати саркомерні K_{ATP} -канали подібно кромакаліму. Пізніше показано, що діазоксид зумовлює дозозалежне й ендотелійнезалежне розслаблення препаратів аорти щурів, попередньо скорочених норадреналіном.

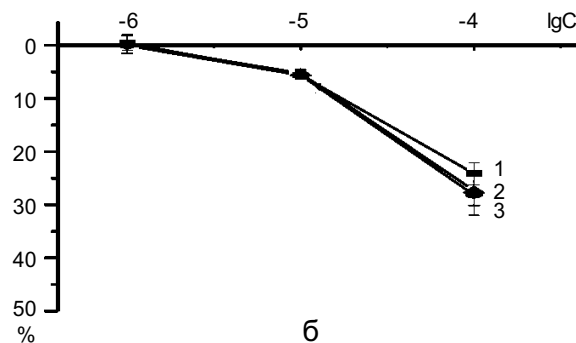
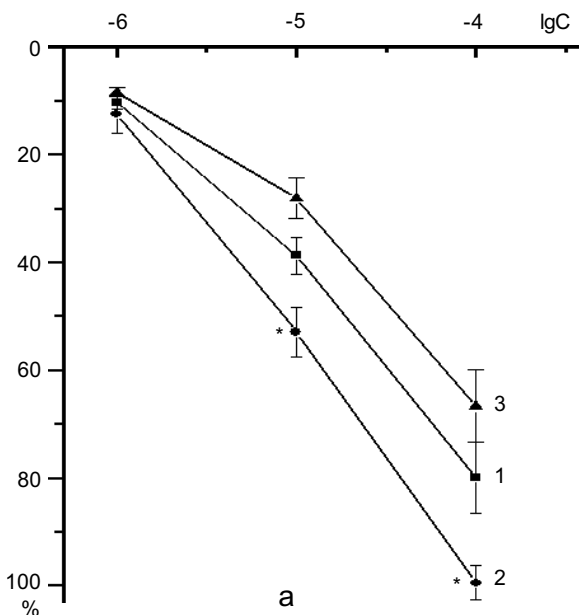


Рис. 1. Залежність величини реакцій ізольованих препаратів аорти від діючої концентрації активаторів калієвих каналів на фоні норадреналінової вазоконстрикції (а) та гіперкалієвої деполаризації (б). За вісью ординат: розслаблення судинних кільцевих смужок; за вісью абсцис: логарифм концентрації аналогів діазоксиду ($\lg C$, моль/л); 1 – діазоксид, 2 – DiazoFp, 3 – DiazoFm.

* $P < 0,05$ (тут і на рис. 2)

реналіном, ангіотензином і низькими концентраціями КСІ [4,15,16] та, що його вазодилататорна дія пов'язана з відкриттям $K_{ATФ}$ -каналів судинних гладеньком'язових клітин (СГМК).

Численні дослідження показали, що більшість активаторів $K_{ATФ}$ каналів – діазоксид, кромакалім тощо (виключення становлять нікорандил, пінацидил і флокалін) мають незначний вплив на деполяризацію мембрани, зумовлену підвищеною концентрацією K^+ (понад 30–35 мкмоль/л K^+) [21].

У наших експериментах на фоні гіперкалієвої деполяризації нові фторвмісні аналоги діазоксиду також мали невеликі вазодилататорні ефекти (див.рис.1,б), при цьому, вони були значно меншими порівняно з їх ефектами на фоні норадреналінової деполяризації (див.рис.1,а). Найбільші їх ефекти були лише при концентрації 100 мкмоль/л: DiazoFr і DiazoFm розслабляли судинні препарати у середньому на $28,15 \pm 3,79$ ($P < 0,001$; $n = 12$) та $27,35\% \pm 2,78\%$ ($P < 0,001$; $n = 18$) від вихідного рівня відповідно, що в 3,5 ($P < 0,001$) та 2,4 ($P < 0,001$)

раза менше, ніж на фоні норадреналінової вазоконстрикції (ефекти діазоксиду в цьому випадку менші в 3,3 ($P < 0,001$) раза). Слід зазначити, що ефекти DiazoFr і DiazoFm на фоні гіперкалієвої деполяризації практично не відрізнялися між собою та від ефектів діазоксиду за інтенсивністю (див.рис.1,б), тоді як в експериментах на фоні норадреналінової вазоконстрикції ефекти DiazoFr були більші.

Отриманні результати дозволяють припустити, що нові фторвмісні аналоги діазоксиду діють через активування калієвих каналів.

Відомо, що в СГМК є декілька типів калієвих каналів, які беруть участь у регуляції судинного тонусу [17]. З метою виявлення на який тип цих каналів діють дані речовини ми використали специфічний інгібітор $K_{ATФ}$ -каналів – глібенкламід, який у концентрації 3–10 мкмоль/л здатний інгібувати лише $K_{ATФ}$ -канали та не впливати на інші типи калієві каналів [22]. Діючи на SUR-субодиниці $K_{ATФ}$ -каналів глібенкламід інгібує активність цих каналів, зокрема при

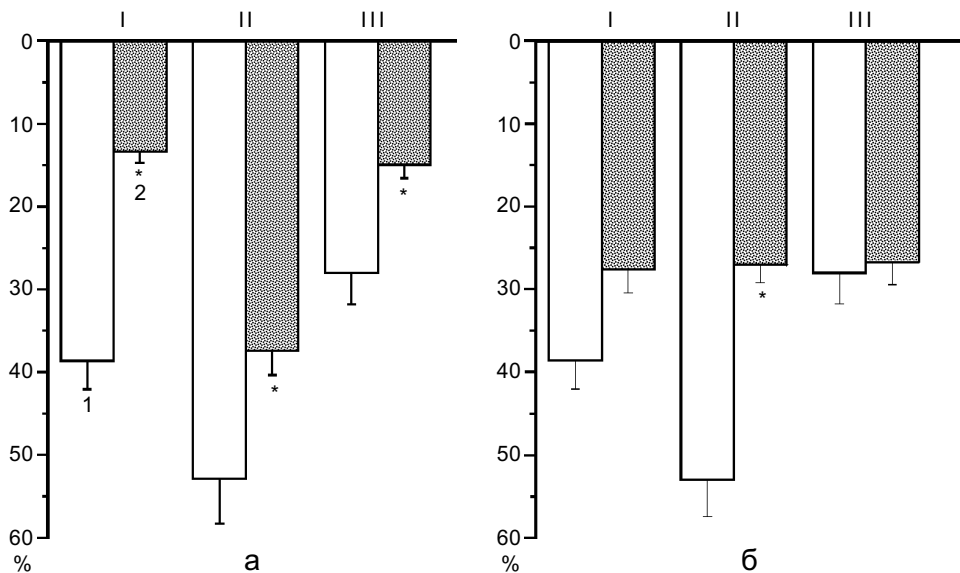


Рис.2. Зміна вазодилататорних ефектів нових фторвмісних аналогів діазоксиду до (1) і після інгібування (2) АТФ-чутливих калієвих каналів глібенкламідом (а) та 5-гідроксидекановою кислотою (б) на фоні норадреналінової вазоконстрикції. За віссю ординат: розслаблення судинних кільцевих смужок; за віссю абсцис: I – діазоксид, II – DiazoFr, III – DiazoFm

їх активуванні синтетичними активаторами. Тобто, пригнічення чи інгібування вазодилаторних ефектів досліджуваних речовин глібенкламідом є одним із основних тестів належності цих речовин саме до активаторів $K_{AT\Phi}$ -каналів [23].

Нами встановлено, що попереднє введення глібенкламіду значно зменшувало вазодилаторні ефекти DiazoFr і DiazoFm (рис. 2,а). Розслаблення судинних препаратів становило у середньому $37,38 \pm 2,95$ ($P < 0,001$; $n=8$) та $14,93\% \pm 1,657\%$ ($P < 0,001$; $n=8$) відповідно від вихідного рівня, що менше порівняно з контролем в 1,4 ($P < 0,05$) та 1,9 ($P < 0,05$) рази. Отже, глібенкламід блокував ефекти DiazoFr і DiazoFm на 29,32 ($P < 0,05$) та 46,7 % ($P < 0,05$) відповідно, тоді як ефекти діазоксиду в наших експериментах пригнічувалися на 63,59 % ($P < 0,05$). Менший ефект інгібування DiazoFr, порівняно з іншими формами діазоксиду, при попередньому використанні глібенкламіду, може бути пов'язаний з більшою його селективністю та спорідненістю до $K_{AT\Phi}$ -каналу та, можливо, існуванням інших, досі ще невідомих нам, механізмів його дії.

Отже, отримані результати дозволяють віднести DiazoFr і DiazoFm до активаторів $K_{AT\Phi}$ -каналів.

Оскільки діазоксид активує міто $K_{AT\Phi}$ канали, в наступній серії експериментів ми спробували перевірити їх участь у вазодилатації, використовуючи селективний блокатор міто $K_{AT\Phi}$ -каналів – 5-HD [13].

Показано, що вазодилаторні ефекти нових активаторів $K_{AT\Phi}$ -каналів і діазоксиду були практично однаковими на фоні попереднього використання 5-HD та становили у середньому $27,05 \pm 2,15$ ($P < 0,001$; $n=6$), $26,65\% \pm 2,79\%$ ($P < 0,001$; $n=7$) та $27,57 \pm 2,89$ ($P < 0,001$; $n=9$) для DiazoFr, DiazoFm і діазоксиду відповідно, тоді як у контрольних експериментах їх вазодилаторні ефекти суттєво відрізнялися (див.рис. 2,б). Тобто, блокування міто $K_{AT\Phi}$ -каналів СГМК зменшує ефекти активаторів калієвих

каналів, що може свідчити про певний їх внесок у вазодилаторні реакції судин. Крім того, практично однакові ефекти всіх трьох форм діазоксиду на фоні попереднього використання 5-HD дають нам змогу вважати, що вони, можливо, однаковою мірою активують сарк $K_{AT\Phi}$ -канали.

За умови, що 5-HD є дійсно селективним інгібітором міто $K_{AT\Phi}$ -каналів отримані результати дозволяють припустити, що дві нові форми діазоксиду – його фторвмісні аналоги – практично не відрізняються між собою та від стандартного діазоксиду за ефективністю дії на сарк $K_{AT\Phi}$ -канали. Усі відмінності їх вазодилаторної дії перш за все залежать від їх спорідненості та ефективності до міто $K_{AT\Phi}$ -каналів. Отже, найбільш ефективним активатором міто $K_{AT\Phi}$ -каналів СГМК аорти можна вважати DiazoFr, який має сильніший вазодилаторний ефект у контролі та яскраво виражений ефект „мітохондріальної компоненти” (різниця ефектів без і після блокади міто $K_{AT\Phi}$ -каналів 5-HD) (див.рис. 2,б). Крім того, можна припустити, що DiazoFm майже не впливає на активність міто $K_{AT\Phi}$ -каналів СГМК, про що свідчить відсутність „мітохондріальної компоненти”. Водночас діазоксид впливає на міто $K_{AT\Phi}$ -канали, проте поступається за ефективністю дії на судинний тонус DiazoFr (див.рис. 2,б).

Проте активування міто $K_{AT\Phi}$ каналів вірогідно призводить до розслаблення судинних клітин через якісь вторинні механізми, тобто не безпосередньо. Нами показано, що вазодилаторна дія цих вторинних чинників є недостатньою для розслаблення судинних препаратів за умов збільшення концентрації зовнішньоклітинного калію. Отже, кінцевими ефекторами дії цих чинників можуть бути сарк $K_{AT\Phi}$ -канали. Цими месенджерами можуть виступати як певні субстанції, що звільняються з мітохондрій (можливо, вільні радикали), так і простий ланцюг перетворень (фосфорилування, окиснення, від-

новлення, зміна конформації різних протеїнів, кіназ тощо) певних речовин, які вже самі призводять до судинорозслаблювальних ефектів. Зокрема, відомо, що активування протеїнкінази А призводить до активування K_{ATP} -каналів і подальшої вазодилатації [13]. Особливу увагу слід звернути на дані, що 5-HD і глібенкламід пригнічують утворення вільних радикалів [19], які в свою чергу можуть активувати сарк K_{ATP} -канали [10] та зумовлювати додаткове розслаблення судин. Тобто, вазодилаторна дія деяких активаторів K_{ATP} -каналів складається з двох компонентів: перший – пряме активування сарк K_{ATP} -каналів і другий – активування сарк K_{ATP} -каналів, опосередковане активуванням міто K_{ATP} -каналів.

Таким чином, у наших експериментах показано, що один з нових фторвмісних аналогів діазоксиду – DiazoFm – викликає вазодилатацію практично лише через сарк K_{ATP} -канали і має найменші судинорозслаблювальні ефекти. Водночас інший новий активатор – DiazoFp і діазоксид активують K_{ATP} -канали як сарколеми, так і мітохондрій.

ВИСНОВКИ

1. Нові фторвмісні аналоги діазоксиду (DiazoFp і DiazoFm) в концентрації 1–100 мкмоль/л дозозалежно розслаблюють ізольовані препарати аорти, попередньо скорочені норадреналіном і гіперкалієвим розчином Кребса.

2. Блокатор K_{ATP} -каналів – глібенкламід і селективний інгібітор міто K_{ATP} -каналів – 5-HD пригнічують вазодилаторні ефекти нових активаторів K_{ATP} -каналів.

3. DiazoFp має найбільш потужні вазодилаторні ефекти, які пов'язані з активуванням як мітохондріальних, так і сарколемальних АТФ-чутливих калієвих каналів.

S.N. Pyvovar, R.B. Strutinskii,
L.M. Yagupolskii, A.A. Moibenko

VASODILATORY PROPERTIES OF THE NEW FLUOR-CONTAINING ANALOGUES OF DIAZOXIDE: MECHANISM OF THEIR ACTION

On the isolated preparations of rat aorta it was shown that the new fluor-containing analogues of diazoxide (DiazoFp and DiazoFm) elicit vasodilatory effects related to the activation of ATP-sensitive potassium channels. It was established that DiazoFp is a more powerful vasodilator than DiazoFm and diazoxide. It was proposed that DiazoFp action consists of two components: direct activation of sarc K_{ATP} channels and activation of sarc K_{ATP} channels, through activation of mito K_{ATP} channels.

A.A. Bogomoletz Institute of Physiology National Academy of Sciences of Ukraine, Kiev

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Струтинський Р.Б., Мойбенко О.О., Ягупольський Л.М. Дослідження вазомоторних ефектів нових фторвмісних синтетичних активаторів АТФ-залежних калієвих каналів // Фізіол. журн. – 2000. – 46, №4. – С. 17–22.
2. Струтинський Р.Б., Мойбенко О.О., Ягупольський Л.М., Юзків М.Я., Квочіна Л.І., Шиш А.М. Дослідження кардіопротекторних ефектів нового фторвмісного активатора АТФ-залежних калієвих каналів // Там само. – 2001. – 47, №2. – С. 16–23.
3. Клебанов Б.М., Малетіна І.І., Петко К.І., Шаваран С.С., Ягупольський Л.М. Пат. України, №17071А опубл. 18.03.1997. N-162626-триметилпропіл-N`-ціано-N``-арілгуанідини з фторвмісними замісниками в арильному ядрі, які проявляють гіпотензивні та кардіотонні дії.
4. Antoine M.H., Berkenboom G., Fang ZY. et al. Mechanical and ionic response of rat aorta to diazoxide // Eur. J. Pharmacol. – 1992. – 216, № 2. – P.299–306.
5. Bhatnagar A., Bolli R. Modulation of K_{ATP} channels to protect the ischemic myocardium: Clinical implications // Exp. Clin. Cardiol. – 1999. – 4. – P. 20–22.
6. Dellsperger K.C. Potassium channels and coronary circulation // Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. – 1996. – 23, №12. – P.1096–1101.
7. Forbes R.A., Steenbergen C., Murphy E. Diazoxide-induced cardioprotection requires signaling through a redox-sensitive mechanism // Circulat. Res. – 2000. – 100 – P.802–809.
8. Garlid K.D., Paucek P.P., Yarov – Yarovoy V. Cardioprotective effect of diazoxide and its interaction with mitochondrial ATP-sensitive K^+ channels // Ibid. – 1997. – 81. – P. 1072–1082.

9. Garlid K.D., Paucek P.P., Yarov-Yarovoy V. et al. The mitochondrial K_{ATP} channel as receptor for potassium channel openers // J. Biol. Chem. – 1996. – **271**. – P. 8796–8799.
10. Gross G.J., Fryer R.M. Mitochondrial K_{ATP} channels triggers or distal effectors of ischemic or pharmacological preconditioning? // Circulat. Res. – 2000. – **431**. – P.431–433.
11. Hanley P.J., Mickel M., Loffler M. et al. K_{ATP} channel-independent targets of diazoxide and 5-hydroxydecanoate in the heart // J. Physiol. – 2002. – **542**. – P.735–741.
12. Hein T.W., Lih Kuo. CAMP-independent dilatation of coronary arterioles to adenosine. Role of nitric oxide, G proteins and K_{ATP} channels // Circulat. Res. – 1999. – **85**, №7. – P.634–642.
13. Jaburek M., Yarov-Yarovoy V., Paucek P., Garlid K.D. State-dependent inhibition of the mitochondrial K_{ATP} channel by glyburide and 5-hydroxydecanoate // J. Biol. Chem. – 1998. – **273**, №22. – P.13578–13582.
14. Liu Y., Sato T., O'Rourke B., Marban E. Mitochondrial ATP-dependent potassium channels: Novel effector of cardio-protection? // Circulation. – 1998. – **97**. – P. 2463–2469.
15. Nakai T. Effects of diazoxide on KCl- and norepinephrine-induced contraction in isolated rat aorta // J. Pharmacol. Sci. – 1994. – **83**, №6. – P.838–841.
16. Nakai T., Ichihara K. Effects of diazoxide on norepinephrine-induced vasoconstriction and ischemic myocardium in rats // Biol. Pharmacol. Bull. – 1994. – **17**, № 10. – P.1311–1314.
17. Nelson M.T., Quale J.M. Physiological roles and properties of potassium channels in arterial smooth muscle // Amer. J. Physiol. – 1995. – **268**. – P.799–822.
18. Noma A. ATP-regulated K^+ channels in cardiac muscle // Nature. – 1983. – **305**. – P. 147–148.
19. Obata T., Yamanaka Y. Block of cardiac ATP-sensitive K^+ channels reduces hydroxyl radicals in the rat myocardium // Arch. Biochem. and Biophys. – 2000. – **378**. – P. – 195–200.
20. Pain T., Yang X.M., Critz S.D. et al. Opening of mitochondrial $K(ATP)$ channels triggers the preconditioned state by generating free radicals // Circulat. Res. – 2000. – **87**. – P.460–466.
21. Quast U., Cook N.S. In vitro and in vivo comparison of two K^+ channel openers, diazoxide and cromakalim, and their inhibition by glibenclamide // J. Pharmacol. Exp. Ther. – 1989. – **250**, №1. – P.261–271.
22. Quayle M.J., Bonev A.D., Brayden J.E., Nelson M.T. Pharmacology of ATP-sensitive K^+ currents in smooth muscle cells from rabbit mesenteric artery // Amer. J. Physiol. – 1995. – **269**. – C.1112–1118.
23. Quayle J.M., Nelson M.T., Standen N.B. ATP-sensitive and inwardly rectifying potassium channels in smooth muscle // Physiol. Rev. – 1997. – **77**. – P.1165–1232.

Ин-т фізіології ім. О.О.Богомольця НАН України, Київ

Матеріал надійшов до редакції 03.02.2004