

Р.Б. Струтинський, С.М. Пивовар, Л.В. Тумановська, О.О. Мойбенко

Кардіопротекторні ефекти флокаліну: відносна роль активації сарколемальних і мітохондріальних аденозинтрифосфатзалежних калієвих каналів

В експериментах на ізолюваному, перфузованому по Лангендорфу, серці морської свинки з моделюванням ішемії (20 мин) і реперфузії (40 мин) показано кардіопротекторні ефекти фторсодержащого активатора АТФ-залежних калієвих (K_{ATP}) каналів флокаліна. С допомогою блокатора мітохондріальних K_{ATP} -каналів 5-гідроксидеканоїнової кислоти (200 мкмоль/л) определена відносна роль в цих ефектах активації сарколемальних і мітохондріальних K_{ATP} -каналів. Передварительная передішемічна перфузія ізолюваного серця флокаліном (5 мкмоль/л) в течення 5 мин значительно улучшила восстановление сократительной функции ішемізованого міокарда при реперфузії, в частности, восстановление систолического і розвивающегося тиску, і предотвращала підвищення кінцево-діастолічного тиску в лівому шлунку, а також вазоконстрикцію коронарних судів і значительно уменьшала екстрасистолю при реперфузії ішемізованого серця. Морфологічні дослідження показали, що флокалін предотвращает значительное повреждение структуры міокарда і розвиток необратимих некротических процесів при ішемії-реперфузії міокарда і сприяє збереженню цілостності сарколеми і структури внутрішньоклітинних органелл, а також дезструкцію мітохондрій, що сприяє збереженню енергетичного потенціалу міокарда. Показано, що в відновленні функції ішемізованого серця приймають участь K_{ATP} -канали як мітохондріальні, так і сарколемальні мембрани: перші, по-видимому, в більшій ступені відповідають за відновлення скоротальної активності міокарда, другі, – коронарного кровообігу.

ВСТУП

АТФ-залежні калієві (K_{ATP}) канали є однією із головних ланок ендogenous захисту серця при гіпоксії та ішемії міокарда. Зокрема, такі ключові природні механізми кардіопротекції, як ішемічне прекодиціювання та ішемічне, посткодиціювання опосередковуються активністю цих каналів [10, 18]. У 1992 р. Gross і співавт. [9] і Autschbach і співавт. [5] в експериментах на серці собаки з використанням блокаторів K_{ATP} -каналів глібенкламід і 5-гідроксидеканоїнової кислоти (5-ГД) вперше показали, що в механізм розвитку ішемічного прекодиціювання можуть включатися K_{ATP} -ка-

нали як сарколемальної мембрани, так і внутрішньої мембрани мітохондрій (сарк K_{ATP} -канали та міто K_{ATP} -канали відповідно). Основним ендogenous регулятором активності є внутрішньоклітинна концентрація АТФ, зменшення рівня якої нижче від мілімолярного, зокрема при гіпоксії та ішемії тканин, призводить до відкриття цих каналів та розвитку компенсаторних і захисних механізмів [12, 13, 15, 19]. Відкриття K_{ATP} -каналів можливе і за допомогою фармакологічних активаторів, а попереднє передішемічне їх активування буде імітувати феномен ішемічного прекодиціювання та отримало назву фармакологічного прекодиціювання [16].

© Р.Б. Струтинський, С.М. Пивовар, Л.В. Тумановська, О.О. Мойбенко

Існує декілька шляхів розвитку захисту міокарда від ішемічно-реперфузійних пошкоджень при активуванні K_{ATP} -каналів. Відомо, що активація сарк K_{ATP} -каналів кардіоміоцитів зменшує тривалість потенціалу дії та рефрактерний період, внаслідок чого зменшується надходження Ca^{2+} до кардіоміоцитів [4, 10]. Ймовірно також зменшується активність ферментативних систем (зокрема, фосфоліпаз), що призводить до послаблення руйнування клітинних мембран під час ішемії та реперфузії ішемізованого серця та зменшення витрат молекул АТФ, що є вельми важливим перед ішемією [7, 19]. Активація міто K_{ATP} -каналів зумовлює деполяризацію мітохондріальної мембрани та, відповідно, зменшення надходження Ca^{2+} у матрикс мітохондрії, його залуження та неістотне набухання [6]. Все це призводить до змін в окисному фосфорилуванні, зменшення продукування вільних радикалів і запобігає перенавантаженню мітохондрії Ca^{2+} , наслідком чого є попередження апоптозу, некрозу та відкриття мітохондріальної транспортної пори [6, 8, 11, 14]. Активація K_{ATP} -каналів гладеньком'язових та ендотеліальних клітин судин спричиняє вазодилатацію, зокрема коронарних судин, що також є одним із важливих механізмів захисту при гіпоксії та ішемії міокарда [12, 15].

Метою нашої роботи було дослідження кардіопротекторних властивостей нового фторвмісного активатора K_{ATP} -каналів флокаліну та окреслення відносної ролі сарк- і міто K_{ATP} -каналів у розвитку кардіопротекторних механізмів при ішемії-реперфузії міокарда під його впливом.

МЕТОДИКА

Досліди проведені на ізольованих, перфузованих за Лангендорфом серцях самців морської свинки масою 250–350 г. Тварин анестезували уретаном (140–160 мг на 100 г маси) за 10 хв до вилучення серця. Тварину

розрізали на рівні з'єднання ребер і груднини та видаляли серце, яке одразу поміщали в крижаний розчин Кребса-Хензелейта, котрий містив (ммоль/л): $NaCl - 8,2$, $NaHCO_3 - 25$, $KCl - 4,8$, $MgSO_4 - 1,2$, $KH_2PO_4 - 1,2$, $CaCl_2 - 1,7$, глюкози – 12. В експерименті швидкість перфузійного потоку контролювали перистальтичним насосом при підтриманні постійного об'єму перфузії в коронарних судинах ($12,5 \text{ мл/хв} \pm 0,5 \text{ мл/хв}$). Розчин Кребса-Хензелейта пропускали через фільтр Sinpore (діаметр пори 2,0 мкм) та насичували киснем за допомогою карбогену (газовою сумішю, що містить 95 % O_2 і 5 % CO_2). Температуру системи підтримували автоматичним термостатом на рівні 37°C з точністю до $\pm 0,5^\circ\text{C}$. Реєстрували за допомогою приладу Mingograf 34 ("Elema", Швеція) такі показники: динаміку перфузійного тиску та протік у коронарних судинах за умов постійної об'ємної швидкості перфузії, зміну скоротливої активності серця, яку визначали за змінами тиску в латексному балончику, введеного в лівий шлуночок і частоти серцевих скорочень.

Флокалін розчиняли в диметилацетаміді, кінцева концентрація якого у розчині Кребса-Хензелейта (0,02 %) не впливала на функціональну діяльність серця. Солі, використані для приготування цього розчину, селективний блокатор міто K_{ATP} -каналів 5-ГД та уретан були виробництва фірми "Sigma Chemical" (США). Флокалін і диметилацетамід синтезовані співробітниками Інституту органічної хімії НАН України (проф. Л.М. Ягупольський).

Проводили 3 серії експериментів. У 1-й контрольній серії створювали 20-хвилинну ішемію з наступною 40-хвилинною реперфузією; в 2-й серії ізольоване серце перфузували флокаліном (5 мкмоль/л) протягом 5 хв, потім створювали 20-хвилинну ішемію з наступною 40-хвилинною реперфузією; в 3-й серії – попередньо, за 5 хв до введення флокаліну (5 мкмоль/л), в експерименталь-

ну камеру починали подавати 5-ГД (200 мкмоль/л) і продовжували її подачу разом з флокаліном ще впродовж 5 хв, потім створювали 20-хвилинну ішемію з наступною 40-хвилинною реперфузією.

Після експериментів серця тварин з 1-ї та 2-ї серій піддавали електронно-мікроскопічним дослідженням. Для чого використовувався рутинний метод заливки тканин в епоксидні смоли з фіксацією зразків в 2,5%-му глютаральдегіді на какодилатному буфері та постфіксацією 1%-ю осмієвою кислотою. Матеріал заливався епоксидною смолою. Ультратонкі зрізи контрастували в уранілацетаті та цитраті свинцю. Для дослідження стану сарколеми застосовували метод з використанням електронно-мікроскопічного трейсера – коллоїдного лантану за методом Revel, Karnovski в модифікації Шарова [3]. Фіксація міокарда відбувалася з лантаном протягом 12 год при постійному перемішуванні. Остаточна фіксуєча суміш складалася з 3 % лантану і 2,5 % забуференого какодилатом глютаральдегіду натрію. Дофіксацію проводили в забуференій 1%-й осмієвій кислоті, після чого шматочки тканини швидко зневоднювалися і заключали в епоксидні смоли. Матеріал вивчався на електронному мікроскопі Jem – 100 CX (Японія).

Отримані результати обробляли математично за методом варіаційної статистики за допомогою комп'ютерної програми Origin 6.0. Достовірність результатів визначали за критерієм t Стьюдента. Значення $P < 0,05$ розглядали як статистично достовірні.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Ішемічно-реперфузійні пошкодження серця супроводжуються значними ультраструктурними порушеннями міокарда, збільшенням перфузійного тиску в коронарних судинах і порушенням ритму під час реперфузії ішемізованого серця. Також зменшується скоротлива функція серця, що

проявляється в значному зниженні тиску в лівому шлуночку, а також перша похідна (dp/dt), збільшується кінцево-діастолічний тиск та значно повільніше відновлюється скоротлива активність серця з початку реперфузії [1, 17].

Нами встановлено, що передішемічне активування $K_{AT\Phi}$ -каналів за допомогою флокаліну деякою мірою запобігає виникненню цих, вище перерахованих проявів пошкоджувального впливу ішемічного та реперфузійного чинників. Так, якщо час до повної зупинки серця від початку тотальної ішемії міокарда відрізнявся від контролю несуттєво, то час, потрібний для відновлення серцевих скорочень після тотальної ішемії міокарда від початку реперфузії (один із важливих показників кардіопротекції – показник готовності ішемізованого міокарда до роботи, що передбачає наявність енергоресурсів (АТФ) і ступінь ішемічних пошкоджень) відрізнявся досить значно (рис. 1,а). В контрольних дослідах серце відновлювало роботу в середньому лише через $63,71 \text{ с} \pm 10,3 \text{ с}$ ($n=11$) від початку реперфузії, тоді як у серії дослідів з флокаліном – уже через $36,45 \text{ с} \pm 3,25 \text{ с}$ ($n=15$; $P < 0,001$ відносно контролю), що майже в 1,75 раза швидше, ніж у контролі. При попередній блокаді міто $K_{AT\Phi}$ -каналів за допомогою 5-ГД серце відновлювало роботу через $46 \text{ с} \pm 9,96 \text{ с}$ ($n=5$). Таким чином, показано значну роль передішемічної активації $K_{AT\Phi}$ -каналів у прискоренні відновлення роботи ішемізованого серця з початком реперфузії. Відновлення серцевих скорочень після тотальної ішемії міокарда від початку реперфузії, з попереднім блокуванням міто $K_{AT\Phi}$ -каналів, вказує на участь в цьому процесі $K_{AT\Phi}$ -каналів внутрішньої мітохондріальної мембрани. Їхня роль, можливо, пов'язана зі зменшенням ішемічних пошкоджень, зокрема вільними радикалами, та можливо, як і у разі з сарк $K_{AT\Phi}$ -каналами, збереженням чи запасаанням молекул АТФ. Слід зауважити, що

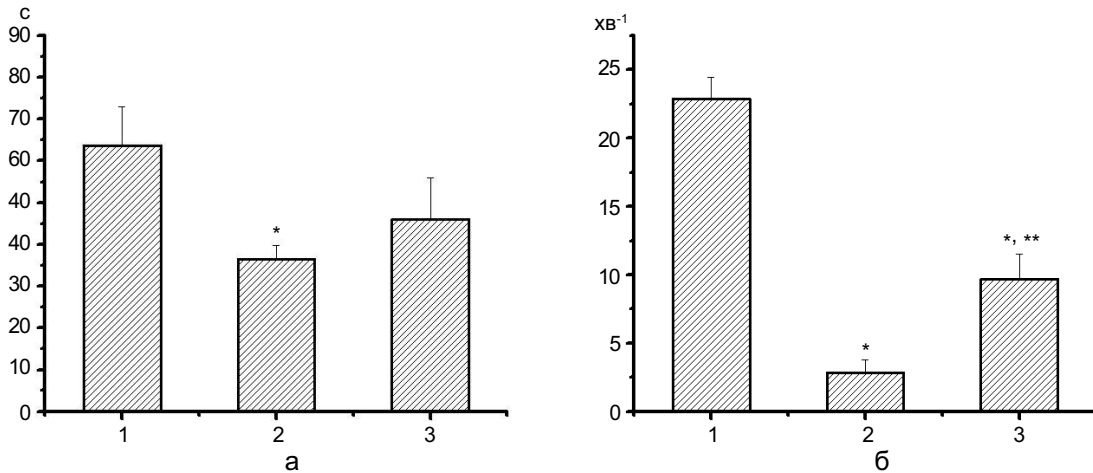


Рис. 1. Вплив активації та блокування K_{ATP} -каналів на швидкість відновлення скорочень від початку реперфузії (а) та максимальну кількість екстрасистол під час реперфузії ішемізованого серця морської свинки (б): 1 – контроль (ішемія–реперфузія); 2 – флокалін (5 мкмоль/л) та ішемія–реперфузія; 3 – 5-гідроксидеканоїнова кислота (200 мкмоль/л), флокалін (5 мкмоль/л) та ішемія–реперфузія.

Тут і на рис. 2, 3 * $P < 0,05$ відносно контролю; ** $P < 0,05$ відносно експериментів з попереднім введенням флокаліну

важливим є активація обох типів K_{ATP} -каналів як сарколемальних, так і мітохондріальних.

Аналогічний позитивний ефект флокаліну на функцію серця спостерігався і при розрахунках інших показників діяльності серця.

Значно краще ніж у контролі відновлювалася скоротлива активність лівого шлуночка серця (рис. 2). При попередньому введенні флокаліну уже на 15-й хвилині реперфузії систолічний тиск і тиск,

що розвивається в лівому шлуночці відновлювалися порівняно з доішемичним рівнем на 93,21 та 95,97 %, а на 30-й хвилині реперфузії – на 98,88 та 99,48 % відповідно. В контрольних експериментах під час всього періоду реперфузії та на її кінець (40 хв) ці показники відновлення скоротливої активності ішемізованого міокарда були значно меншими і становили всього 67,73 та 60,99 % від вихідного рівня, тоді як в експериментах з флокаліном на 40-й хви-

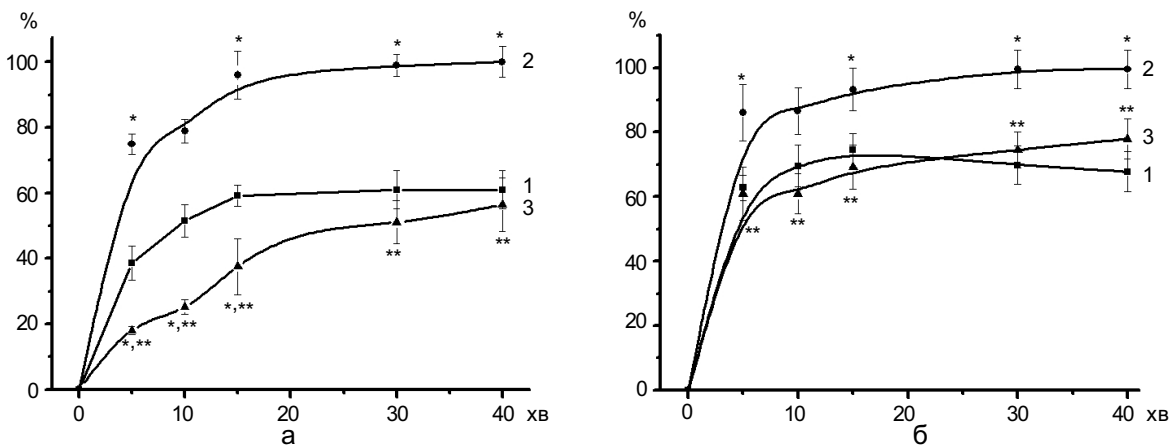


Рис. 2. Вплив активації та блокування K_{ATP} -каналів на скоротливу активність міокарда: рівень тиску, що розвивається (а) і систолічного тиску (б) у лівому шлуночку під час реперфузії ішемізованого серця морської свинки; за 100 % прийнятий вихідний рівень тиску: 1 – контроль (ішемія–реперфузія); 2 – флокалін (5 мкмоль/л) та ішемія–реперфузія; 3 – 5-гідроксидеканоїнова кислота (200 мкмоль/л), флокалін (5 мкмоль/л) та ішемія–реперфузія

лінії реперфузії вони відновлювалися практично повністю.

Попереднє блокування міто $K_{AT\Phi}$ -каналів за допомогою 5-ГД майже цілком знімало вищезазначений кардіопротекторний ефект флокаліну – систолічний тиск і тиск, що розвивається в лівому шлуночку, під кінець реперфузії (40 хв) відновлювались у середньому лише на 77,95 та 56,5 % від вихідного рівня та достовірно не відрізнялися від контролю (див. рис. 2). Отримані результати дають змогу припустити, що ключову роль у відновленні роботи ішемізованого серця під час реперфузії відіграють саме $K_{AT\Phi}$ -канали мітохондріальної мембрани.

До позитивної дії флокаліну можна віднести також попередження підвищення рівня кінцево-діастолічного тиску в лівому шлуночку під час реперфузії ішемізованого серця. Якщо в контрольних експериментах під час реперфузії ішемізованого серця він є дещо збільшеним, особливо за перші 20 хв, то в експериментах з попередньою активацією $K_{AT\Phi}$ -каналів флокаліном він практично не змінюється. Водночас у серії експериментів з блокуванням міто $K_{AT\Phi}$ -каналів за допомогою 5-ГД кінцево-діастолічний тиск у лівому шлуночку ішемізованого серця значно збільшувався, що вказує на їх виняткову роль у відновленні ішемізованого серця під час реперфузії.

Суттєве значення у відновленні функції ішемізованого міокарда відіграє, також, активація сарк $K_{AT\Phi}$ -каналів. Це підтверджують і результати позитивного впливу флокаліну на кількість реперфузійних екстрасистол, яка порівняно з контролем зменшувалася майже в 8 разів і становила в середньому $2,83 \text{ хв}^{-1} \pm 0,94 \text{ хв}^{-1}$ ($n=15$; $P<0,05$) (див. рис. 1,б). При попередньому блокуванні міто $K_{AT\Phi}$ -каналів і введенні флокаліну цей показник становив у середньому $9,67 \text{ хв}^{-1} \pm 1,85 \text{ хв}^{-1}$ ($n=5$; $P<0,05$) та достовірно відрізнявся щодо контролю, та до значень, отриманих в експериментах з попереднім введенням флокаліну. В цьому

разі кількість екстрасистол порівняно з контролем була майже в 2,4 раза меншою, що свідчить про певний внесок в антиаритмічну дію активаторів $K_{AT\Phi}$ -каналів здебільшого сарколемальної мембрани, що відповідає факту прискорення фази реполяризації мембрани кардіоміоцитів при активації останніх [4, 10]. Позитивний вплив активації міто $K_{AT\Phi}$ -каналів на ритм роботи серця під час реперфузії ішемізованого серця, ймовірно, пов'язаний з певними метаболічними змінами та їх наслідків (вільнорадикальних та енергетичних процесів, трансмембранним рухом іонів, активацією протеїнкіназ та інших змін), які потребують додаткового дослідження.

Слід зауважити, що в динаміці реперфузії флокалін значно впливав на тонус коронарних судин. Якщо в контрольних дослідах у перші 10 хв реперфузії коронарний реперфузійний тиск дещо збільшувався, то в серії дослідів з флокаліном суттєво розширювалися коронарні судини, на 1-й хвилині – в середньому на 22 % і на 10-й хвилині на 7 % ($n=15$; $P<0,05$; рис. 3, II, IV).

У серії експериментів з блокуванням міто $K_{AT\Phi}$ -каналів за допомогою 5-ГД під час реперфузії ішемізованого серця спостерігалася тенденція до зменшення вазодилаторної дії флокаліну, швидшого відновлення реперфузійного коронарного тиску до вихідного доішемічного рівня, проте протекторні ефекти цього активатора, що запобігали розвитку реперфузійної вазоконстрикції коронарних судин залишалися незмінними (див. рис. 3). Останнє вказує на те, що саме сарк $K_{AT\Phi}$ -канали здебільшого відповідають за попередження коронарної вазоконстрикції під час реперфузії ішемізованого серця.

Таким чином, отримані нами результати свідчать про те, що новий фторвмісний активатор $K_{AT\Phi}$ -каналів – флокалін має виражені кардіопротекторні властивості: значно покращує відновлення скоротливої активності ішемізованого міокарда під час реперфузії, запобігає суттєвому підвищен-

ню кінцево-діастолічного тиску в лівому шлуночку та реперфузійній вазоконстрикції коронарних судин, зменшує кількість реперфузійних екстрасистол.

Відомо, що ішемія-реперфузія ізольованого серця супроводжується значними ультраструктурними порушеннями міокарда. В наших дослідях у більшості кардіоцитів при ішемічно-реперфузійному пошкодженні спостерігалися такі зміни: конденсація ядерного хроматину, контрактури та лізис міофіламентів, набряк і деструкція мітохондрій, порушення цілісності сарколеми тощо (рис 4,а). Це свідчить про розвиток незворотних некротичних процесів у міокарді, які пов'язані з порушенням кардіо-гемодинамічних показників.

Слід підкреслити, що попередня перфузія серця флокаліном (5 мкмоль/л) протягом 5 хв суттєво попереджувала ці прояви пошкодження кардіоцитів: сприяла збереженню цілісності сарколеми (лантан, який при виникненні мікродефектів цитоплазматичної мембрани проникає в міоцити, в наших дослідях локалізувався екстрацелюлярно), структури внутрішньоклітинних органел і зменшенню кількості контрактур міофіламентів. Крім того, флокалін істотно попереджував деструкцію

мітохондрій, що сприяє збереженню енергетичного потенціалу міокарда (див. рис. 4,б).

Таким чином, показано, що доішемічне введення флокаліну значною мірою запобігає пошкодженню структури та порушенню функції серця при експериментальній ішемії-реперфузії міокарда та розвитку незворотних некротичних процесів, що покращує відновлення показників роботи ішемізованого міокарда під час реперфузії. Виявлено, що в відновленні роботи ішемізованого серця відіграють роль як міто K_{ATP} -, так і сарко K_{ATP} -канали. Перші, як свідчать наші результати, здебільшого відповідають за відновлення скоротливої активності міокарда, другі, в основному, за відновлення коронарного кровообігу. Слід зауважити, що інгібування міто K_{ATP} -каналів викликало підвищення кінцево-діастолічного тиску в лівому шлуночку ішемізованого серця навіть порівняно з контролем, що вказує на помітну роль саме цих каналів у відновленні діастолічної функції ішемізованого міокарда під час реперфузії. Водночас у нормалізації ритму ішемізованого серця, що проявляється в значному зменшенні реперфузійних екстрасистол, беруть участь міто- та сарко K_{ATP} -канали.

Також, слід зауважити, що, як було

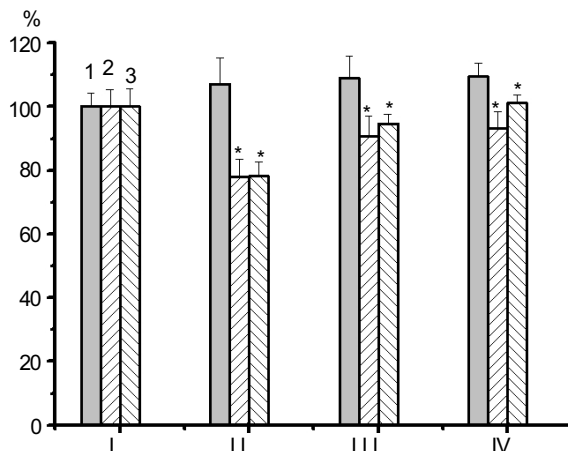


Рис. 3. Вплив активації та блокування K_{ATP} -каналів на зміну коронарного перфузійного тиску при ішемії-реперфузії ізольованого серця морської свинки; за 100 % прийнятий вихідний рівень тиску: 1 – контроль (ішемія-реперфузія); 2 – флокалін (5 мкмоль/л) та ішемія-реперфузія; 3 – 5-гідроксидеканоїнова кислота (200 мкмоль/л), флокалін (5 мкмоль/л) та ішемія-реперфузія; I – доішемічний рівень коронарного перфузійного тиску; II – 1 хв реперфузії; III – 5 хв реперфузії; IV – 10 хв реперфузії

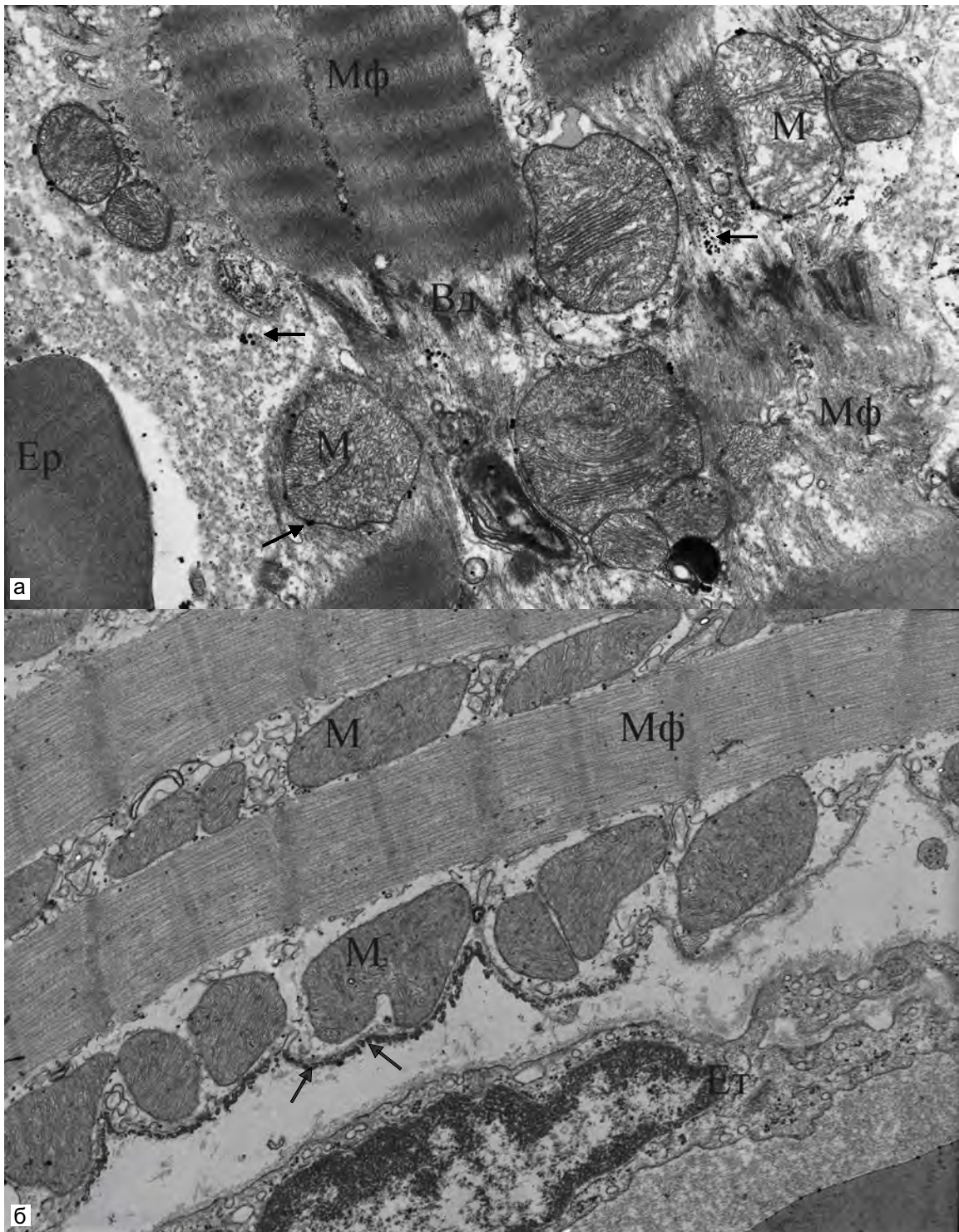


Рис. 4. Вплив активації АТФ-залежних калієвих каналів на розвиток ультраструктурних змін у міокарді за умов ішемії–реперфузії ізолюваного серця морської свинки: а – ішемія–реперфузія міокарда. Виражені контрактири міофіламентів (МФ), набухання мітохондрій (М) з руйнацією крист, наявність колоїдного лантану в цитоплазмі та на зовнішній мембрані мітохондрій (стрілки). Ер- еритроцит. Зб. 8000; б – ішемія–реперфузія міокарда на тлі введення в перфузат флокаліну. Ультраструктура міофіламентів та мітохондрій збережена. Незначний міжклітинний набряк. Колоїдний лантан локалізований екстрацелюлярно (стрілки). Ет- ендотелій капіляра. Зб. 8000

показано нами раніше [2], за нормальних умов, тобто без ішемії-реперфузії, флокалін у використаній дозі (5 мкмоль/л) для створення кардіопротекції практично не впливав на скоротливу активність міокарда, що може бути суттєвим чинником при створенні його лікарської форми та майбутнього клінічного використання.

ВИСНОВКИ

1. В експериментах на ізольованому серці морської свинки показано, що новий вітчизняний фторвмісний активатор K_{ATP} -каналів флокалін має потужні кардіопротекторні властивості.

2. Доішемичне введення флокаліну (5 мкмоль/л) протягом 5 хв запобігає значному пошкодженню структури міокарда та розвитку незворотних некротичних процесів, покращує відновлення показників функції ішемізованого міокарда під час реперфузії, зокрема відновлення скоротливої активності ішемізованого міокарда, запобігає підвищенню кінцево-діастолічного тиску в лівому шлуночку та вазоконстрикції коронарних судин під час реперфузії, зменшує кількість реперфузійних екstrasistol.

3. Виявлено, що в відновленні функції ішемізованого серця беруть участь K_{ATP} -канали як мітохондріальної, так і сарколемальної мембран: перші здебільшого відповідають за відновлення скоротливої активності міокарда, другі, в основному, за відновлення коронарного кровообігу.

R.B. Strutynskiy, S.N. Pyvovar, L.V. Tumanovs'ka, A.A. Moibenko

CARDIOPROTECTIVE EFFECTS OF FLOKALIN: RELATIVE ROLE OF ACTIVATION OF SARCOLEMAL AND MITOCHONDRIAL OF K_{ATP} CHANNELS

In experiments on isolated Langendorff perfused hearts of guinea pig with modeling of ischemia (20 min) and reperfusion (40 min) the cardioprotective effects of flokalin were shown. Preliminary preischemic perfusion of isolated heart with flokalin

(5 mM) for 5 minutes has significantly improved the recovery of contractive function of ischemic myocardium at reperfusion. Particularly, recovery of systolic and developed pressure was improved and the increasing of end-diastolic pressure in left ventricle was prevented. The vasoconstriction of coronary vessels was prevented and number of extrasystols at reperfusion of ischemic heart was decreased. Morphological studies have shown that flokalin prevents the significant damage of myocardial structure and the development of hypercontraction of myofibrils at ischemia-reperfusion of myocardium. It also preserves the intact sarcolemma and intracellular organelles. The intact structure of mitochondria also was saved by flokalin that maintains the energy potential of myocardium. Using the selective blocker of mitochondrial K_{ATP} channels 5-hydroxydecanoate (200 mM) allows to determine the relative role of sarcolemmal and mitochondrial K_{ATP} channels activation in these effects. It was shown that mitochondrial as well as sarcolemmal K_{ATP} channels play role in the recovery of ischemic myocardium functions: first are responsible for recovery of contractive function and second are responsible for coronary blood flow recovery.

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

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Струтинський Р.Б., Мойбенко О.О., Ягупольський Л.М. та ін. Дослідження кардіопротекторних ефектів нового фтормісного активатора АТФ-залежних калієвих каналів // Фізіол. журн. – 2001. – **47**, №2. – С.16–23.
2. Струтинский Р.Б., Пивовар С.Н., Ровенец Р.А. та ін. Вплив активатора аденозинтрифосфатчутливих калієвих каналів флокаліну на функціонування ізольованого серця // Там само. – 2005. – **51**, № 6, С.18–24.
3. Шаров В.Г. Возможные механизмы гибели кардиомиоцитов // Архив патологии. - 1985. - **47**, № 3. – С.3–13.
4. Alekseev A.E., Hodgson D.M., Karger A.B. et al. 2005 ATP-sensitive K^+ channel channel/enzyme multimer: Metabolic gating in the heart // J. Mol. Cell Cardiol. – 2005. – **38**. – P.895–905.
5. Auchampach J., Grover G., Gross G. Blockade of ischemic preconditioning in dogs by the novel ATP-dependent potassium channel antagonism sodium 5-hydroxydecanoate. // Cardiovasc. Res. – 1992. – **26**, № 11. – P. 1054–1062.
6. Costa A.D., Quinlan C.L., Andrukhiv A. et al. The direct physiological effects of mitoK(ATP) opening on heart mitochondria. // Amer. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. – 2006. – **290**(1). – P.406–415.
7. Flagg T.P., Nichols C.G. Sarcolemmal K_{ATP} -channels: what do we really know? // J. Mol. Cell Cardiol. – 2005. – **39**. – P.61–70.
8. Garlid K.D., Paucek P. Mitochondrial potassium transport: the K^+ O'Rourke cycle // Biochim Biophys Acta. –

2003. – **1606**. – P. 23–41.
9. Gross G.J., Auchampach J.A. Blockade of ATP-sensitive potassium channels prevents myocardial preconditioning in dogs // *Circulat. Res.* – 1992. – **70**. – P.223–233.
 10. Hanley P.J., Daut J. K(ATP) channels and preconditioning: a re-examination of the role of mitochondrial K(ATP) channels and an overview of alternative mechanisms // *J. Mol. Cell. Cardiol.* – 2005. – **1**. – P.17–50.
 11. Holmuhamedov E.L., Jovanovic S., Dzeja P.P. et al. Mitochondrial ATP-sensitive K⁺ channels modulate cardiac mitochondrial function // *Amer. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 1998. – **275**. – P. 1567–1576.
 12. Katnic C., Adams D.J. An ATP-sensitive potassium conductance in rabbit arterial endothelial cell // *J. Physiol.* – 1995. – **485**, №3. – P.595–606.
 13. McCully J.D., Levitsky S. The mitochondrial K^{ATP} channel and cardioprotection // *Ann. Thorac. Surg.* – 2003. – **75**. – P.667–673.
 14. O'Rourke B. Myocardial K^{ATP} channels in preconditioning // *Circulat. Res.* – 2000^{ATP} – **87**. – P. 845–855.
 15. 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.
 16. Wakahara N., Katoh H., Yaguchi Y. et al. Difference in the cardioprotective mechanisms between Ischemic preconditioning and pharmacological preconditioning by diazoxide in rat hearts // *Circulat. J.* – 2004. – **68**. – P.156–162.
 17. Wang Y.G., Hirai K., Ashraf M. Activation of mitochondrial ATP-sensitive K⁺ channel for cardiac protection against ischemic injury is dependent on protein kinase C activity // *Circulat. Res.* – 1999. – **85**, №8. – P.731–741.
 18. Yang X.M., Proctor J.B., Cui L. et al. Multiple, brief coronary occlusions during early reperfusion protect rabbit hearts by targeting cell signaling pathways // *J. Amer. Cell. Cardiol.* – 2004. – **44**, №5. – P.1103–1110.
 19. 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.

In-т фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, Київ
E-mail: strus@biph.kiev.ua

Матеріал надійшов до редакції 06.05.2008