

Р.Б. Струтинський

## Кардіопротекторні ефекти лікарської форми фторвмісного активатора аденозинтрифосфатчутливих калієвих каналів флокаліну

*В експериментах на ізольованому, перфузованому за Лангендорфом серці морської свинки зі створенням ішемії (20 хв) та реперфузії (40 хв) показано кардіопротекторні ефекти лікарської форми нового вітчизняного фторвмісного активатора аденозинтрифосфатчутливих каналів – флокаліну. Попередня передішемична перфузія ізольованого серця новою формою флокаліну (5 мкмоль/л) протягом 5 хв суттєво поліпшувала відновлення скоротливої функції ішемізованого міокарда під час реперфузії, зокрема, скоротливої активності міокарда, систолічного тиску та тиску, що розвивається у лівому шлуночку під час реперфузії ішемізованого серця та часу, потрібного для початку скорочень. До позитивного ефекту флокаліну також слід віднести попередження підвищення рівня кінцево-діастолічного тиску у лівому шлуночку під час реперфузії ішемізованого серця. Певною мірою кардіопротекторним ефектам флокаліну може сприяти його вазодилататорна та антиаритмічна властивості – він суттєво знижував реперфузійну вазоконстрикцію коронарних судин і рівень екстрасистолії під час реперфузії ішемізованого серця.*

*Ключові слова: аденозинтрифосфатчутливі калієві канали, флокалін, лікарська форма, ішемія–реперфузія, кардіопротекція.*

### ВСТУП

Відомо, що активація аденозинтрифосфатчутливих калієвих ( $K_{ATP}$ ) каналів є однією з основних ланок ендогенного захисту серця при гіпоксії та ішемії міокарда [4, 13]. У механізмах захисту беруть участь  $K_{ATP}$ -канали сарколемальної та мітохондріальної мембран кардіоміоцитів, судинних гладеньком'язових та ендотеліальних клітин, які в своїй протекторній дії доповнюють одні одних [3, 4]. Донині основним в розвитку захисних механізмів вважалося зменшення внутрішньоклітинної концентрації  $Ca^{2+}$  в кардіоміоцитах, яке призводило до скорочення тривалості потенціалу дії та рефрактерного періоду [7, 10], деполяризація мітохондріальної мембрани та пригнічення надходження кальцію в матрикс мітохондрій, його залуження та регулювання

об'єму мітохондрій, що запобігає витраті енергоресурсів (зокрема, АТФ) і перенавантаженню мітохондрій  $Ca^{2+}$ . Наслідком останнього є попередження апоптозу, некрозу, відкривання мітохондріальної транспортної пори та пригнічення вільнорадикальних процесів [8, 9, 11, 12].

З великою вірогідністю можна стверджувати, що одним із ключових механізмів захисту міокарда, пов'язаних зі зменшенням вмісту внутрішньоклітинного  $Ca^{2+}$ , є гальмування метаболічних процесів та активності катаболітичних ферментів (фосфоліпази  $A_2$ , ліпоксигенази тощо) та економія енергетичних матеріалів. Зокрема, виявлено, що передішемичне введення флокаліну значно зменшує концентрацію вільної арахідонової кислоти та її похідних лейкотриєнів і тромбоксанів в артеріальній крові під час локальної ішемії–реперфузії

© Р.Б. Струтинський

міокарда та в трьох зонах міокарда – інтактній, ризику та некрозу після ішемії–реперфузії міокарда, що свідчить про зменшення активності ліпоксигеназ і циклооксигеназ [2]. У попередніх дослідженнях нами показано, що флокалін пригнічує вільнорадикальні реакції, має антиокиснювальні властивості: зменшує вміст  $H_2O_2$  та  $NO_3^-$  (свідчить про зменшення вмісту пероксинітритів), попереджує пригнічення активності ферментів антиоксидантної системи: каталази та супероксиддисмутази. Одним із основних механізмів кардіопротекції при активуванні  $K_{ATP}$ -каналів при ішемії–реперфузії міокарда може бути зростання пропорції активності ферментів конституційної NO-синтази / індукцибельної NO-синтази [2].

Нами було встановлено, що одним із найбільш перспективних фармакологічних активаторів  $K_{ATP}$ -каналів є створена співробітниками Інституту органічної хімії НАН України (проф. Л.М. Ягупольський) нова вітчизняна фторвмісна сполука N-(4-дифторометоксифеніл)-N'-пінаколіл-N''-ціаногуанідин, яка отримала назву флокалін. Досліджуючи специфічну активність останнього та інших вітчизняних і закордонних фармакологічних активаторів  $K_{ATP}$ -каналів (існує трохи більше двох десятків активаторів різнонаправленої дії) протягом останніх 14 років ми виявили, що він має серед них одну із найкращих кардіопротекторних і спазмолітичних дій [2, 3, 5]. Вагомою перевагою флокаліну перед іншими, зокрема закордонними, активаторами є також досить мала токсичність. Напівлетальна доза флокаліну для білих щурів становить 2150 мг/кг, що значно менше токсичності закордонного аналога – пінацидилу, напівлетальна доза якого для білих щурів – 600 мг/кг [1, 6].

У результаті співпраці установ НАН України – Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця (академік НАН України О.О. Мойбенко, к.б.н Р.Б. Струтинський) та Інституту

органічної хімії з ЗАТНВЦ “Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод”, м. Київ, уперше в заводських умовах була вироблена лікарська форма (таблетка, 0,025 г) флокаліну.

Метою нашої роботи було дослідження кардіопротекторних властивостей лікарської форми (таблетки) нового вітчизняного фторвмісного активатора  $K_{ATP}$ -каналів флокаліну на функцію серця при ішемії–реперфузії міокарда.

## МЕТОДИКА

Досліди проведені на ізольованих, перфузованих за Лангендорфом серцях самців морської свинки масою 250–350 г., яких 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 – 118,2;  $NaHCO_3$  – 25; KCl – 4,8;  $MgSO_4$  – 1,2;  $KH_2PO_4$  – 1,2;  $CaCl_2$  – 1,7; глюкози – 12. Швидкість перфузійного потоку контролювали перистальтичним насосом при підтриманні постійного об'єму перфузії в коронарних судинах (12,5мл/хв  $\pm$  0,5мл/хв). Розчин Кребса–Хензелейта пропускали через фільтр Sinpore (діаметр пори – 2,0 мкм) та насичували киснем за допомогою карбогену (газовою сумішшю 95 %  $O_2$  і 5 %  $CO_2$ ). Температуру системи підтримували автоматичним термостатом на рівні 37°C з точністю до  $\pm 0,5^\circ C$ . За допомогою приладу Mingograf 34 (“Elema”, Швеція) реєстрували 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, введеному в лівий шлуночок, кінцевий діастолічний тиск, частоту серцевих скорочень та порушення ритму серця.

Солі, використані для приготування розчину Кребса–Хензелейта та уретан були виробництва “Sigma Chemical” (США).

Проводили дві 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.

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

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Нами встановлено, що подібно до досліджених та описаних нами раніше [5] ефектів субстанції флокаліну перфузія ізольованого за Лангендорфом серця самців морських свинок лікарською формою флокаліну за умов нормоксії достовірно не змінює скоротливу активність міокарда та вірогідно розширює коронарні судини серця (табл. 1). Лікарська форма флокаліну зменшує перфузійний тиск у коронарних судинах у середньому на 10,8 % ( $n=11$ ,  $P < 0,001$ ) від вихідного рівня та достовірно підвищує протік у коронарних судинах серця. Флокалін також впливає на серцевий ритм:

дещо зменшує порушення ритму серця – при його введенні в перфузуючий розчин кількість спонтанних екстрасистол зменшувалася майже в два рази та, на відміну від ефектів субстанції флокаліну [5], лікарська форма, в аналогічній дозі, достовірно знижує частоту серцевих скорочень (див. табл. 1)

Водночас введення в перфузуючий розчин нової форми флокаліну достовірно не змінює скоротливу активність міокарда, але, на відміну від ефектів субстанції [5], проявляє тенденцію до збільшення систолічного тиску та тиску, що розвивається у лівому шлуночку, призводить до незначного зниження кінцево-діастолічного тиску у лівому шлуночку (див. табл. 1).

Таким чином, лікарська форма флокаліну зменшує перфузійний тиск і підвищує протік у коронарних судинах серця, знижує частоту серцевих скорочень та практично не впливає на скоротливу активність міокарда.

У серії експериментів зі створенням ішемії та наступної реперфузії було показано, що лікарська форма нового вітчизняного активатора  $K_{ATP}$ -каналів флокаліну суттєво поліпшувала відновлення роботи та скоротливої функції міокарда під час реперфузії. Так, якщо час до повної зупинки серця від початку тотальної ішемії міокарда відрізнявся від контрольних експериментів несуттєво, то час, потрібний для відновлення серцевих скорочень після

Таблиця 1. Вплив лікарської форми флокаліну (5 мкмоль/л) на функцію ізольованого перфузованого за Лангендорфом серця морської свинки ( $M \pm m$ ,  $n=11$ )

Показник	Вихідний рівень	Введення флокаліну
Коронарний перфузійний тиск, мм рт.ст.	59,93±5,54	55,36±4,45 (- 10,8% *)
Коронарний протік, мл · хв <sup>-1</sup>	12,07±0,24	12,26±0,23 (+ 3,05% *)
Систолічний тиск у лівому шлуночку серця, мм рт.ст.	60,95±3,91	66,59±7,04 (+ 9,25%)
Тиск, що розвивається у лівому шлуночку серця, мм рт.ст.	48,78±4,31	57,19±7,79 (+ 9,62%)
Кінцево-діастолічний тиск у лівому шлуночку серця, мм рт.ст.	10,14±1,47	9,56±1,86 (- 4,38%)
Частота серцевих скорочень, хв <sup>-1</sup>	176±10,44	153,75±9,61 (- 12,67% *)
Кількість екстрасистол, хв <sup>-1</sup>	13,11±3,52	7,33±2,25

\*  $P < 0,05$  – порівняно з вихідними значеннями

тотальної ішемії міокарда від початку реперфузії (є одним із важливих показників кардіопротекції – готовність ішемізованого міокарда до роботи з початком реперфузії та передбачає ступінь ішемічних пошкоджень та наявність енергоресурсів (АТФ) у міокарді) відрізнявся досить істотно. Зокрема, відновлення роботи серця з початку реперфузії в експериментах з доішемічним введенням нової форми флокаліну відбувалося втричі швидше – у середньому за  $20,62 \text{ с} \pm 1,78 \text{ с}$  ( $n=11$ ;  $P<0,05$ ), що до  $63,32 \text{ с} \pm 8,3 \text{ с}$  у контролі ( $n=12$ ).

Позитивний ефект нової форми флокаліну на функцію серця в експериментах з ішемією–реперфузією міокарда спостерігався і при розрахунках інших показників діяльності серця. Значно краще ніж у контролі відновлювалася скоротлива активність лівого шлуночка серця, показниками якої можна вважати тиск, що розвивається у ньому та систолічний тиск (табл. 2). Тиск, що розвивається у лівому шлуночку на 30-ту та 40-ту хвилину реперфузії був більшим, ніж у контролі в 1,65 та 1,44 рази відповідно (рис. 1,а). Цьому може сприяти властивість флокаліну попереджати підвищення кінцево-діастолічного тиску під час реперфузії ішемізованого серця. В наших експериментах показано, що цей показник в дослідах з попереднім, передішемічним введенням лікарської форми флокаліну був зменшеним порівняно з контролем протягом усього періоду реперфузії, а на 30-й та 40-й хвилину різниця була досить помітною – більше ніж в 1,5 рази (див. табл. 2).

До кардіопротекторних ефектів флокаліну також сміливо можна віднести його вазодилаторну властивість – в динаміці реперфузії лікарська форма флокаліну значною мірою впливала на тонус коронарних судин – суттєво знижувала реперфузійну вазоконстрикцію в ішемізованому серці протягом усього періоду реперфузії (див. рис. 1,б). Якщо в контрольних дос-

лідах з початком реперфузії перфузійний тиск у коронарних судинах стрімко зростав, сягаючи на 5-й хвилині максимальних значень (збільшення на 29 % порівняно з вихідним рівнем), то водночас в експериментах з флокаліном цей показник відновлюється до вихідного доішемічного значення і залишається близьким до цього рівня протягом всієї реперфузії (див. табл. 2). Що в експериментах *in vivo* та за умов, близьких до фізіологічних, може забезпечувати краще кровопостачання, а разом з цим підтримувати нормальне постачання енергоресурсами тканин, що цього потребують. Дещо збільшеним був і протік у коронарних судинах серця (див. табл. 2).

Одним із основних показників, що підтверджують кардіопротекторну дію лікарської форми флокаліну є суттєве зменшення порушень ритму, як за відсутності ішемії (див. табл. 1), так і під час реперфузії ішемізованого серця (рис.2). Кількість реперфузійних екстрасистол на 1, 5, 15, 30 і 40-й хвилини реперфузії в експериментах з попереднім, передішемічним введенням лікарської форми флокаліну була зменшена порівняно з контролем в 3,2; 3,1; 3,07; 1,8 та 2,6 рази відповідно.

Слід зауважити, що під час реперфузії ішемізованого серця флокалін дещо зменшує частоту серцевих скорочень (див. табл. 2), що можна розглядати і як позитивний, і як негативний вплив лікарської форми флокаліну на функції серця. Все залежить від типу патологічного процесу, що розвивається в організмі. Якщо у разі інфаркту міокарда та іншої патології при якій треба розвантажити серце, тобто знизити робоче навантаження на міокард, зменшення частоти серцевих скорочень має позитивний лікувальний ефект, то у випадку вираженої брадикардії – негативні наслідки.

Таким чином, показано, що лікарська форма флокаліну суттєво поліпшувала відновлення роботи та функцій ішемізо-

ваного міокарда під час реперфузії. Зокрема, при попередньому, передішемичному введенні флокаліну відновлення таких

показників скоротливої активності серця, як швидкість відновлення скорочень ішемізованого серця з початку реперфузії, систо-

**Таблиця 2. Вплив лікарської форми флокаліну (5 мкмоль/л) на відновлення функції ішемізованого серця морської свинки під час реперфузії (M±m, n=12)**

Показник	Вихідний рівень	Реперфузія, хв				
		1	5	15	30	40
Коронарний перфузійний тиск, мм рт.ст.						
ішемія–реперфузія	63,03±5,51 (100%)	67,6±6,71 (107,25%)	81,35±7,16 (129,07%)	77,84±6,57 (123,5%)	80,16±7,88 (127,17%)	80,79±8,35 (128,17%*)
введення флокаліну та ішемія–реперфузія	59,93±5,54 (100%)	53,34±6,08 (89%*)	62,44±7,22 (104,19%*)	62,31±6,9 (103,97%*)	62,91±6,68 (104,97%*)	63,41±6,58 (105,81%*)
Коронарний протік, мл хв <sup>-1</sup>						
ішемія–реперфузія	12,12±1,04 (100%)	12,24±1,1 (100,99%)	12±1,07 (99,01%)	12,2±1,08 (100,66%)	12,16±0,97 (100,33%)	11,84±1,02 (97,69%)
введення флокаліну та ішемія–реперфузія	12,07±0,24 (100%)	12,34±0,23 (102,24%)	12,32±0,24 (102,07%)	12,3±0,21 (101,91%)	12,28±0,21 (101,74%)	12,26±0,18 (101,57%*)
Систолічний тиск у лівому шлуночку, мм рт.ст.						
ішемія–реперфузія	70,99±6,43 (100%)	59,74±4,76 (84,15%)	67,22±7,55 (94,69%)	61,03±7,35 (85,97%)	64,46±7,72 (90,8%)	65,3±8,62 (91,98%)
введення флокаліну та ішемія–реперфузія	56,06±3,45 (100%)	49,21±2,7 (87,78%)	57,76±3,28 (103,03%)	53,51±1,93 (95,45%)	55,38±2,13 (98,79%)	55,15±2,03 (98,38%)
Тиск, що розвивається у лівому шлуночку, мм рт.ст.						
ішемія–реперфузія	62,24±7,14 (100%)	21,64±4,41 (34,77%)	13,7±4,84 (22,01%)	18,39±5,61 (29,55%)	26,75±5,03 (42,99%)	32,01±5,02 (51,43%)
введення флокаліну та ішемія–реперфузія	45,92±4,31 (100%)	20,26±4,44 (44,12%)	9,74±2,89 (21,21%)	18,6±2,9 (40,51%)	32,69±4,2 (71,19%*)	34,03±3,48 (74,11%*)
Кінцево-діастолічний тиск у лівому шлуночку, мм рт.ст.						
ішемія–реперфузія	8,75±1,74	38,1±4,76	53,52±7,5	42,64±4,28	37,71±3,86	33,29±5,42
введення флокаліну та ішемія–реперфузія	10,14±1,47	28,95±3,66	48,02±5,4	34,91±3,58	22,69±5,0*	21,12±4,3*
Частота серцевих скорочень, хв <sup>-1</sup>						
ішемія–реперфузія	153,14±10,99 (100%)	153,43±9,39 (100,19%)	153,14±9,13 (100%)	159,43±10,54 (103,93%)	160,86±12,07 (105,04%)	159,71±13,69 (104,29%)
введення флокаліну та ішемія–реперфузія	176±10,44 (100%)	135±11,45 (76,7%*)	145,5±8,62 (82,67%*)	157,33±10,52 (89,39%)	147,33±13,86 (83,71%*)	150±13,85 (85,23%*)

\* P<0,05 – порівняно з контрольними (ішемія–реперфузія) значеннями.

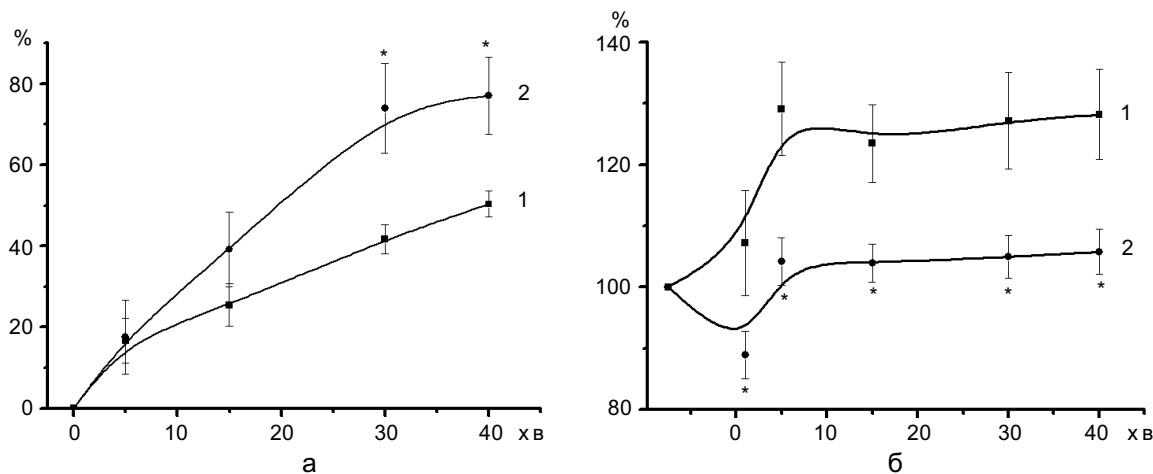


Рис.1 Вплив лікарської форми флокаліну (5 мкмоль/л) на відновлення тиску, що розвивається у лівому шлуночку (а) та на перфузійний тиск у коронарних судинах (б) під час реперфузії ішемізованого серця; за 100 % прийнятий вихідний рівень тиску: 1 – ішемія–реперфузія (контроль), 2 – флокалін і ішемія–реперфузія. \* P<0,05 – порівняно з контролем

лічного тиску та тиску, що розвивається у лівому шлуночку під час реперфузії ішемізованого серця, відбувалося значно краще, ніж у контролі. До позитивного ефекту флокаліну можна також віднести попередження підвищення кінцево-діастолічного тиску у лівому шлуночку під час реперфузії ішемізованого серця. Певною мірою кардіопротекторним ефектам флокаліну може сприяти його вазодилататорна властивість – він суттєво знижував реперфузійну вазо-

констрикцію коронарних судин в ішемізованому серці протягом усього періоду реперфузії та дещо збільшував протік у коронарних судинах. Одним із основних показників кардіопротекції, викликані флокаліном слід також вважати суттєве зниження рівня реперфузійних порушень ритму ішемізованого серця.

Одною із позитивних якостей нової форми флокаліну, як майбутнього лікарського засобу, є мінімальний вплив на функцію серця (доза флокаліну – 5 мкмоль/л), тоді як при розвитку патологічного процесу, зокрема пов'язаного з ішемічними та реперфузійними пошкодженнями тканини, в цій дозі він проявляє добре виражені кардіопротекторні властивості.

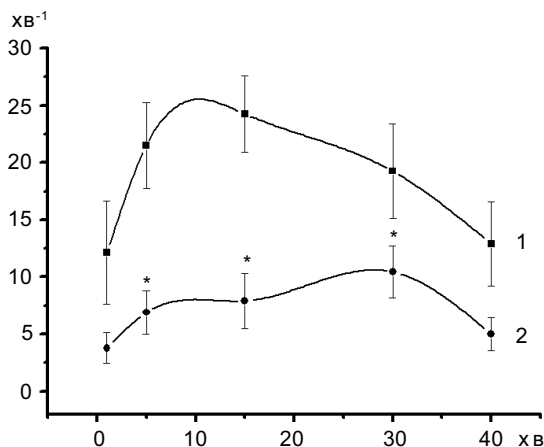


Рис.2 Вплив лікарської форми флокаліну (5 мкмоль/л) на кількість порушень ритму серця під час реперфузії ішемізованого міокарда: 1 – ішемія–реперфузія (контроль), 2 – флокалін і ішемія–реперфузія.

\* P<0,05 – порівняно з контролем

## ВИСНОВКИ

1. Показано, що лікарська форма нового вітчизняного фторвмісного активатора  $K_{ATP}$ -каналів флокаліну (в дозі 5 мкмоль/л) зменшує перфузійний тиск і підвищує протік у коронарних судинах серця, знижує частоту серцевих скорочень та практично не впливає на скоротливу активність міокарда.

2. Доішемічне активування  $K_{ATP}$ -каналів за допомогою лікарської форми флокаліну

(5 мкмоль/л) в експериментах зі створенням ішемії–реперфузії ізольованого, перфузованого за Лангендорфом серця морських свинок суттєво поліпшувало відновлення роботи та функцію міокарда під час реперфузії ішемізованого серця, зокрема швидкість відновлення скорочень ішемізованого міокарда з початку реперфузії, систолічний тиск та тиск, що розвивається у лівому шлуночку серця. До позитивного ефекту флокаліну слід віднести попередження підвищення кінцево-діастолічного тиску у лівому шлуночку під час реперфузії ішемізованого серця. Лікарська форма флокаліну суттєво знижувала реперфузійну вазоконстрикцію коронарних судин та екстрасистолю в ішемізованому серці.

**Р.Б. Струтинский**

**КАРДИОПРОТЕКТОРНЫЕ ЭФФЕКТЫ  
ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ  
ФТОРСОДЕРЖАЩЕГО АКТИВАТОРА  
АДЕНОЗИНТРИФОСФАТЧУВСТВИТЕЛЬНЫХ  
КАЛИЕВЫХ КАНАЛОВ ФЛОКАЛИНА**

В экспериментах на изолированном, перфузированном по Лангендорфу сердце морской свинки с моделированием ишемии (20 мин) и реперфузии (40 мин) показаны кардиопротекторные эффекты лекарственной формы нового отечественного фторсодержащего активатора КАТФ-каналов – флокалина. Предварительная передишемическая перфузия изолированного сердца новой формой флокалина (5 мкмоль/л) в течение 5 мин значительно улучшала восстановление сократительной функции ишемизированного миокарда при реперфузии. В частности, существенно уменьшала время восстановления сокращений ишемизированного сердца с начала реперфузии, улучшала систолическое и развивающееся давление, предотвращала повышение конечно-диастолического давления в левом желудочке сердца. В некоторой степени кардиопротекторным эффектам флокалина могут содействовать его вазодилаторные и антиаритмические свойства – он значительно уменьшает вазоконстрикцию коронарных сосудов и экстрасистолию при реперфузии ишемизированного сердца.

Ключевые слова: аденозинтрифосфатчувствительные калиевые каналы, флокалин, лекарственная форма, ишемия–реперфузия, кардиопротекция.

**R.B. Strutynskyi**

**CARDIOPROTECTIVE EFFECTS OF DRUG  
FORM OF FLUORINE-CONTAINING  
K<sub>ATP</sub> CHANNELS OPENER FLOKALIN**

In experiments on isolated Langendorff perfused hearts of guinea pig with modeling of ischemia (20 min) and reperfusion (40 min) the cardioprotective effects of drug form of new fluorine-containing K<sub>ATP</sub> channels opener flokalin were shown. Preliminary preischemic perfusion of isolated heart with new form of flokalin (5 M) for 5 minutes significantly improved the recovery of contractive function of ischemic myocardium at reperfusion. In particular, it considerably reduced time of ischemic heart contract recovery from the beginning of reperfusion. Recovery of systolic and developed pressure was improved and the increasing of end-diastolic pressure in left ventricle of heart was prevented. Vasodilatoric and antiarrhythmic properties of new drug form of flokalin can assist to its cardioprotective effects. The vasoconstriction of coronary vessels was prevented and number of extrasystoles at reperfusion of ischemic heart was decreased.

Key words: K<sub>ATP</sub> channels, flokalin, drug form, ischemia-reperfusion, cardioprotection.

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

**СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. 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. – 2, №4. – С.114–119.
2. Мойбенко О.О., Струтинський Р.Б., Ягупольський Л.М. та ін. Організація заводського виготовлення препарату флокалін – нового вітчизняного міотропного спазмолітика і кардіопротектора // Там само. – 2009. – 5, №1. – С.80–84
3. Струтинський Р.Б. Дослідження впливу нових активаторів АТФ-залежних калієвих каналів на функції серця та вазомоторні реакції в нормальних та патологічних умовах: Автореф. дис. ...канд. мед.наук. – 2002. – 20 с.
4. Струтинский Р.Б., Пивовар С.Н., Мойбенко А.А. АТФ-зависимые калиевые каналы и их роль как центрального звена кардиопротекции при ишемии–реперфузии миокарда. – В кн.: Эндогенные механизмы кардиопротекции как основа патогенетической терапии заболеваний сердца / Под ред. А.А. Мойбенко, В.Е. Досенко, А.Н. Пархоменко.– К.: Наук. думка, 2008. – С. 206–252.
5. Струтинский Р.Б., Пивовар С.Н., Ровенец Р.А. та ін. Вплив активатора аденозинтрифосфатчутливих калієвих каналів флокаліну на функціонування

- ізолізованого серця // Фізіол. журн. – 2005.– **51**, № 6, С.18–24
6. Клебанов Б.М., І.І.Малетіна, Л.М.Ягупольський та ін. Пат. 17071А Україна, МПК6 А 61 К 31/03. N-(1,2,2-триметилпропіл)-N''-ціано-N'-арилгуанідини з фторвмісними замісниками в ароматичному ядрі, які проявляють гіпотензивну та кардіотонічну дію – № 95041977; Заяв. 26.04.95; Опубл. 31.10.97. – Промислова власність. – 1997. – №5. – С. 3.1.76.
  7. Alekseev A.E., Hodgson D.M., Karger A.B. et al. ATP-sensitive K<sup>+</sup> channel channel/enzyme multimer: Metabolic gating in the heart // J. Mol. Cell. Cardiol. – 2005. – **38**. – P.895–905.
  8. 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 Circulat. Physiol. – 2006. – **290**(1). – P.406–415.
  9. Garlid K.D., Paucek P. Mitochondrial potassium transport: the K<sup>+</sup> O'Rourke cycle // Biochim. and Biophys. Acta. – 2003. – **1606**. – P. 23–41.
  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<sup>+</sup> channels modulate cardiac mitochondrial function // Amer. J. Physiol. Heart Circulat. Physiol. – 1998. – **275**. – P. 1567–1576.
  12. O'Rourke B. Myocardial KATP channels in preconditioning // Circulat. Res. – 2000 – **87**. – P. 845–855.
  13. Yao Z., Cavero I., Gross G. J. Activation of cardiac KATP channels: an endogenous protective mechanism during repetitive ischemia // Amer. J. Physiol. – **264**.– (Heart. Circulat. Physiol. 33). – 1993. – №2. – P.H495–H504.

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

*Матеріал надійшов до редакції 01.06.2009*