

Р.Б. Струтинський, О.П. Нещерет, Л.В. Тумановська, Р.А. Ровенець,
О.О. Мойбенко

Кардіопротекторні ефекти флокаліну в експериментах *in vivo*: вплив на гемодинаміку та ураження міокарда за умов його ішемії–реперфузії

В експериментах на анестезованих собаках з відтворенням експериментальної ішемії (90 хв) та реперфузії (180 хв) показано кардіопротекторний вплив доішемічної активації АТФ-чутливих калієвих (K_{ATP}) каналів за допомогою внутрішньовенного введення нового вітчизняного фторвмісного активатора цих каналів – флокаліну в дозі 0,1 мг/кг, що практично не змінювало показники гемодинаміки за умов нормоксії. Таким чином, проведене дослідження впливу флокаліну на зміни кардіогемодинаміки під час ішемії–реперфузії міокарда продемонстрували певні особливості розвитку ішемічно-реперфузійного синдрому в умовах стимуляції активності K_{ATP} -каналів. З нашої точки зору до позитивних впливів флокаліну, що можуть сприяти його кардіопротекторним ефектам, можна віднести помірне зниження артеріального тиску, що послаблює навантаження на уражене серце і сприяє збереженню серцевого викиду в перші години ішемії, запобігання підвищенню опору коронарних судин та відносне збереження показників скоротливості міокарда в період реперфузії. Всі вищеперераховані властивості флокаліну сприяють зменшенню розміру зони інфаркту міокарда після ішемії–реперфузії порівняно з контролем на 37 %.

Ключові слова: K_{ATP} -канали, флокалін, ішемія–реперфузія, гемодинаміка, інфаркт міокарда.

ВСТУП

Добре відомо, що аденозинтрифосфатчутливі (K_{ATP}) канали є центральною ланкою кардіопротекції при ішемії та реперфузії міокарда, а їх фармакологічні активатори проявляють антиішемічні властивості [19]. В останні роки велику увагу приділяють фторвмісним активаторам, в першу чергу через значно меншу токсичність порівняно з активаторами, що не містять фтор. Крім того, введення останнього в молекулу лікарського засобу призводить до збільшення його стабільності (посилує протиокиснювальну стійкість молекули та зменшує її метаболізм в організмі, а це в свою чергу збільшує тривалість дії препарату) та ліпофільності (посилує доступність в організмі людини), біологічна активність препарату

при цьому не зменшується, а інколи навіть посилюється [23]. Зокрема, потужні антиішемічні властивості були показані в експериментах з ішемією–реперфузією на ізольованих, перфузованих за Лангендорфом серцях морських свинок і шурів для таких фторвмісних активаторів K_{ATP} -каналів, як тіофлокалін (ПФ-10) [8, 9], флокалін [10] і фторвмісних аналогів діазоксиду – ДіазоФм та ДіазоФп [6]. При цьому для білих шурів напівлетальна доза тіофлокаліну та флокаліну (фторвмісних аналогів пінацидилу) становить 1800 та 2150 мг/кг відповідно відносно дії пінацидилу у дозі 600 мг/кг [1, 2]. Основним у кардіопротекторному механізмі активації K_{ATP} -каналів є гальмування метаболічних процесів та активності катаболітичних ферментів (фосфоліпази A_2 , ліпоксигенази тощо), економія енергетич-

© Р.Б. Струтинський, О.П. Нещерет, Л.В. Тумановська, Р.А. Ровенець, О.О. Мойбенко

них матеріалів. Розвиток гальмівних процесів відбувається внаслідок зменшення вмісту внутрішньоклітинного Ca^{2+} [12, 16]. Ступінь антиішемічного захисту міокарда та інших тканин залежить від типу активованих $\text{K}_{\text{ATФ}}$ -каналів: сарколемальної та мітохондріальної мембран кардіоміоцитів, судинних та ендотеліальних клітин [8]. Значну роль у кардіопротекції відіграє активація саме мітохондріальних каналів, хоча певний внесок мають і сарколемальні, зокрема в розширенні коронарних судин, підтриманні нормального коронарного кровотоку під час реперфузії та зменшенні екстрасистолії [9, 10]. Кардіопротекція, що була викликана активацією $\text{K}_{\text{ATФ}}$ -каналів мітохондріальної мембрани, відбувається через запобігання перенавантаженню мітохондрії Ca^{2+} [22], і, відповідно, відкриття мітохондріальної пори [18] та апоптозу [5], зменшення вільнорадикальних процесів [21], вплив на окисне фосфорилювання [7] та регулювання об'єму мітохондрій [14]. Проте повного розуміння розвитку кардіопротекторних механізмів при активації $\text{K}_{\text{ATФ}}$ -каналів досі немає.

Відомо, що в невеликих дозах (1 мкмоль/л і менше) активатори $\text{K}_{\text{ATФ}}$ -каналів (бімакалім, кромакалім, діазоксид, ДіазоФм і ДіазоФп, тіофлокалін та флокалін) практично не впливають на функцію непошкодженого міокарда, тоді як при ішемії–реперфузії викликають кардіопротекторні ефекти, подібні до захисного феномена ішемічного прекодиціювання [6, 11, 15, 17]. Проте збільшення дози до 5 мкмоль/л певним чином впливає на функцію міокарда, зокрема тіофлокалін посилює його скоротливу активність [8, 9], а ДіазоФм і ДіазоФп її незначно знижують [6]. Подальше збільшення дози (10 та 30 мкмоль/л для левкромакаліму та кромакаліму відповідно) може значно пригнічувати скоротливу активність міокарда, аж до повної зупинки серця [8, 17], викликати аритмії та навіть фібриляцію його шлуночків [13], зумовлюю-

вати сильну гіпотензію [20]. Усе це робить використання активаторів $\text{K}_{\text{ATФ}}$ -каналів у клініці досить проблематичним і свідчить про необхідність обережно підходити до їх дозування.

Метою нашої роботи було дослідження кардіопротекторних ефектів нового вітчизняного фторвмісного активатора $\text{K}_{\text{ATФ}}$ -каналів сарколемальної та мітохондріальної мембран флокаліну в експериментах *in vivo* в дозах, що практично не змінюють показники гемодинаміки.

МЕТОДИКА

Досліди виконано на безпородних собаках масою від 15 до 25 кг, під хлоралозо-уретановим наркозом (0,07 та 0,7 г/кг, внутрішньовенно). В роботі використовували метод ретроградної катетеризації аутоперфузії та прицільної емболізації гілки лівої коронарної артерії, який дає змогу відтворювати локальну ішемію–реперфузію міокарда без розкриття грудної порожнини та зі збереженням спонтанного дихання (детально метод описаний раніше [3]). Перфузія коронарних судин з постійним об'ємом крові давала можливість слідкувати за змінами судинного тону. Реєстрацію гемодинамічних показників проводили протягом усього дослідження за допомогою полікардіографа “Mingograph-82”, фірми «Siemens-Elma» (Швеція). Системний артеріальний тиск (САТ) і тиск у лівому шлуночку (ТЛШ) реєстрували електроманометром через катетер у аорті та порожнині шлуночка. Хвилинний об'єм крові (ХОК) визначали методом термодилуції [4]. Зміни скоротливості міокарда лівого шлуночка оцінювали за допомогою першої похідної тиску у шлуночку (dP/dt) та індексу скоротливості міокарда ($dP/dt_{\text{max}}/P$).

По закінченні дослідження планіметрично вимірювали площу інфаркту міокарда та площу “ризик”. Зону “ризик” виявляли забарвленням інтактних ділянок міокарда

за допомогою введення 80–100 мл 1%-го розчину метиленового синього в аорту безпосередньо після вилучення серця із грудної порожнини при затягнутому турнікеті в місці оклюзії коронарної артерії. Виділений лівий шлуночок розрізали перпендикулярно його осі на блоки товщиною 0,5 см. Непошкоджений міокард забарвлювався у темно-синій колір, а зона “ризик” залишалася незабарвленою. Після вимірювання площі зони “ризик” зразки фарбували нітросинім тетразолієм, який виявляє сумарну активність дегідрогеназ, при цьому некротичні ділянки залишалися незабарвленими.

Усього провели дві серії експериментів – контрольну ($n = 11$) і дослідну ($n = 7$), в яких визначали показники при регіональній ішемії міокарда (90 хв) і наступній реперфузії (180 хв), але у дослідній групі на тлі внутрішньовенного введення 0,1 мг/кг активатора K_{ATP} -каналів флокаліну за 10 хв до початку ішемії.

Отримані результати обробляли математично 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

Результати вимірювання показників гемодинаміки за умов експериментальної ішемії–реперфузії міокарда з попереднім внутрішньовенним введенням флокаліну та без нього (контроль) представлено в таблиці.

Як видно, локальна ішемія міокарда з наступною реперфузією суттєво не впливає на САТ і ТЛШ. Слід відмітити відсутність істотних змін максимальної швидкості наростання тиску у лівому шлуночку – dP/dt_{max} . Проте під час реперфузії спостерігається значне зниження цього показника, який сягає максимальних значень на 30-й хвилині – $39,85 \% \pm 3,2 \% (P < 0,05)$, з нез-

начним відновленням у кінці реперфузії. Мінімальна швидкість зниження тиску у порожнині лівого шлуночка – dP/dt_{min} дещо знижується під час першої години ішемії і сягає максимального зменшення на 60-й хвилині реперфузії – $33,19 \% \pm 5,42 \% (P < 0,05)$.

Введення флокаліну викликає короткочасне зниження САТ на 15% ($P < 0,05$). Під час експериментальної гострої ішемії на тлі введення флокаліну цей показник практично не змінюється, проте є дещо зниженим на 60-й хвилині ішемії та протягом реперфузії.

ТЛШ в експериментах з введенням флокаліну під час ішемії та реперфузії практично не змінюється і лише під кінець реперфузії дещо знижується.

Стабільною протягом експерименту з попереднім введенням флокаліну залишається скоротлива функція міокарда (dP/dt_{max}), хоча під час реперфузії спостерігалася деяка тенденція до зниження. Слід зауважити, що навіть значення цього показника під час реперфузії були кращими, ніж у контролі: зниження від вихідних значень на 30, 60 і 120-й хвилині реперфузії на $19,68 \pm 4,8$ (контроль $39,85 \pm 3,2$; $P < 0,05$), $16,05 \pm 7,7$ (контроль $34,13 \pm 2,11$; $P < 0,05$), $19,48 \% \pm 6,4 \%$ (контроль $26,55 \% \pm 1,73 \%$) відповідно.

Аналогічні зміни при введенні флокаліну до ішемії відбуваються з показником dP/dt_{min} – він є зниженим, проте стабільним практично протягом усього експерименту. Водночас навіть при цьому значення dP/dt_{min} під час реперфузії в експериментах з введенням флокаліну були кращими, ніж у контролі: зниження від вихідних значень на $12,85 \pm 7,3$ (контроль $33,19 \pm 5,42$; $P < 0,05$), $16,95 \pm 7,9$ (контроль $26,95 \pm 7,58$; $P < 0,05$), $16,8 \% \pm 7,1 \%$ (контроль $30,44 \% \pm 7,01 \%$; $P < 0,05$) на 60, 120 і 180-й хвилині реперфузії.

Показано, що оклюзія коронарної артерії призводить до прогресивного зниження ХОК протягом усього експерименту. Вве-

Вплив флокаліну на динаміку показників кардіогемодинаміки (% від вихідного рівня) в період ішемії та реперфузії міокарда (M±m, n=18)

Показник	Ішемія, хв				Реперфузія, хв				
	10	30	60	90	10	30	60	120	180
Системний артеріальний тиск									
ішемія–реперфузія	-6,1±3,2	1,48±2,84	-3,29±4,43	1,0±3,58	11,79±0,99	6,55±1,21	0,89±1,83	-3,54±3,47	-1,5±2,4
введення флокаліну									
і ішемія–реперфузія	-4,9±6,3	-15,32±5,9*	-4,4±6,2	-9,5±6,7	-14,26±5,1*	-13,93±7,7*	-8,18±8,1	-18,6±4,6*	-29,2±7,1*
Тиск у лівому шлуночку									
ішемія–реперфузія	-10,65±4,38	-3,9±2,1	-9,32±3,45	-3,41±3,5	10,79±8,41	4,24±5,82	-1,18±2,3	-7,03±4,71	-9,32±5,28
введення флокаліну									
і ішемія–реперфузія	-5,9±1,7	-4,1±3,8	-6,44±4,2	-7,62±4,5	-8,04±4,9*	-6,33±4,6	-4,51±2,6	-13,1±4,5	-16,45±1,4
Перша похідна тиску									
у лівому шлуночку (dP/dt _{max})									
ішемія–реперфузія	-2,19±1,8	-8,06±3,21	-4,95±2,76	-7,95±2,54	-3,47±0,92	-39,85±3,2	-34,13±2,11	-26,55±1,73	-14,7±2,31
введення флокаліну									
і ішемія–реперфузія	-3,82±4,1	-6,42±3,8	-7,06±3,3	-13,06±4,5	-17,84±3,3*	-19,68±4,8*	-16,05±7,7*	-19,48±6,4	-23,63±3,2*
Перша похідна тиску									
у лівому шлуночку (dP/dt _{min})									
ішемія–реперфузія	-7,12±3,33	-7,68±3,86	-9,93±4,25	-18,24±5,5	-21,64±6,4	-20,76±8,76	-33,19±5,42	-26,95±7,58	-30,44±7,01
введення флокаліну									
і ішемія–реперфузія	-9,62±2,5	-11,36±4,4	-14,66±2,9	-15,92±2,9	-16,44±5,1	-16,23±5,9	-12,85±7,3*	-16,95±7,9*	-16,8±7,1*
Хвилинний об'єм крові									
ішемія–реперфузія	-8,45±2,8	-17,67±6,6	-28,63±3,44	-25,64±4,8	-26,16±7,14	-38,57±5,4	-43,46±3,44	-41,46±6,22	-44,79±7,21
введення флокаліну									
і ішемія–реперфузія	17,55±13,6*	-19,46±8,88	-8,94±7,68*	-28,67±2,45	-30,96±9,04	-44,64±11,83	-35,12±7,27	-40,48±1,86	-42,26±6,13
Частота серцевих скорочень									
ішемія–реперфузія	0,65±1,73	1,04±0,82	2,21±4,75	-3,25±4,1	4,55±1,38	0,65±2,75	5,84±2,64	16,23±1,88	29,87±1,71
введення флокаліну									
і ішемія–реперфузія	-12,66±7,1*	-17,62±7,1*	-14,56±5,5*	-15,88±4,1*	-19,4±4,6*	-23,03±3,7*	-21,73±4,8*	-18,08±8,3*	4,33±4,6*

* P<0,05 відносно контролю (ішемія–реперфузія).

дення флокаліну збільшує ХОК на 5-й хвилині після ін'єкції у середньому на 12,11 % ± 9,74 % (P<0,05). З початком ішемії цей показник не знижується, як у контролі, а навпаки, продовжує зростати та на 10-й хвилині ішемії є збільшеним у середньому на 17,55 % ± 13,6 % (P<0,05) від вихідного рівня. Дещо кращим, ніж у контролі він є на 60-й хвилині ішемії – зниження від вихідного рівня у середньому на 8,94 ± 7,68 (P<0,05) у порівнянні з 28,63 % ± 3,44 % у контролі. У наступний період ішемії та реперфузії ХОК в експериментах з введенням флокаліну практично не відрізняється від контрольних значень.

У дослідах з флокаліном спостерігалось зменшення частоти серцевих скорочень, яка набуває вірогідності відносно вихідних значень на кінець ішемії та початок реперфузії, а також щодо контролю протягом усього експерименту. Проте до кінця реперфузійного періоду цей показник відновлюється до вихідних значень, тоді як у контрольних експериментах починаючи з 2-ї години реперфузійного періоду він зростає та сягає максимуму під кінець реперфузії – спостерігається підвищення

відносно вихідних значень у середньому на 29,87 % ± 1,71 % (P<0,05).

Коронарний перфузійний тиск (КПТ) у контролі протягом усього періоду ішемії залишався практично незмінним, проте з початком реперфузії спостерігалось його підвищення, яке сягало максимальних значень на 120-й хвилині реперфузії та становило від вихідного рівня у середньому 22,15 % ± 5,86 % (P<0,05; рис.1). Водночас в експериментах в попереднім введенням флокаліну КПТ під час реперфузії залишається стабільним і близьким до вихідного рівня.

Як і в експериментах *in vitro* [10], у нашій роботі показано, що дія флокаліну зменшує кількість порушень ритму порівняно з контролем під час усього експерименту. Так, у період ішемії екстрасистоли були поодинокими, проте їх кількість у середньому дещо збільшилася в період реперфузії. Особливо значне зменшення порушень ритму (майже в 11 разів – $1,6 \pm 0,68$ щодо $17,29 \text{ хв}^{-1} \pm 5,81 \text{ хв}^{-1}$ у контролі, P<0,05) відмічалось на 60-й хвилині ішемії та протягом усього періоду реперфузії (рис.2).

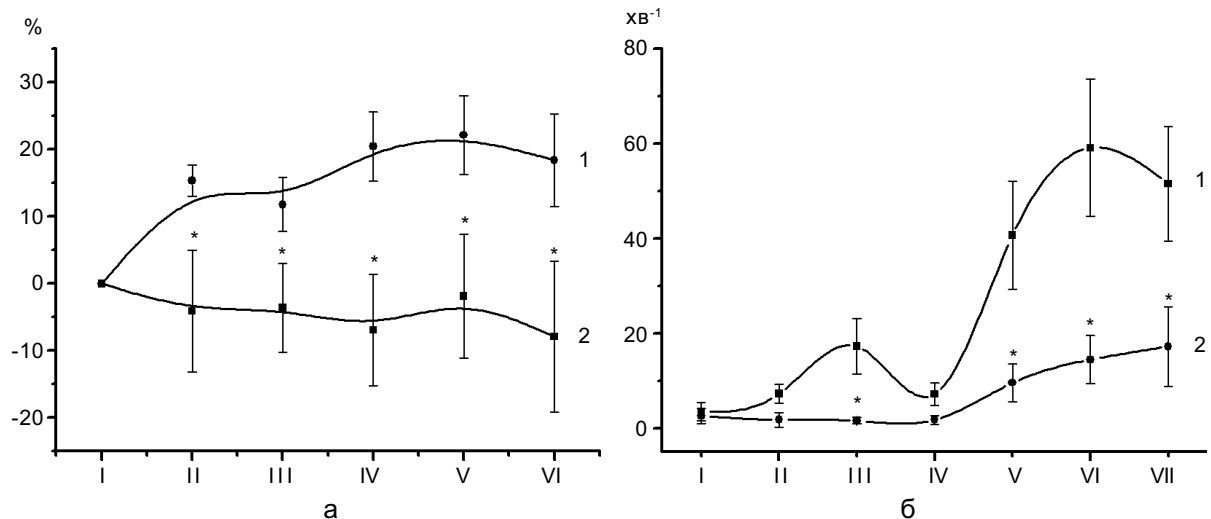


Рис. 1. Вплив флокаліну на перфузійний тиск у коронарних судинах (а) та на серцевий ритм (вказано кількість порушень ритму) у тварин за умов експериментальної ішемії–реперфузії міокарда у контрольній групі (1) та після введення флокаліну (2): I – вихідні умови (нормоксія). На а: за віссю ординат – величина реакції у відсотках від вихідного рівня; II–VI – 10,30,60,120,180 хв реперфузії; на б: II–IV – 30,60,90 хв ішемії, V–VII – 60,120,180 хв реперфузії.

* P<0,05 відносно контролю (ішемія–реперфузія)

Таким чином, аналіз зміни показників кардіогемодинаміки під час відтворення гострої ішемії–реперфузії (контрольні експерименти) показав, що ішемія незначним чином впливає на САТ, КПТ, ТЛШ, скоротливу функцію міокарда та ритм. Більших змін вони зазнають у період реперфузії. Це можна пояснити не дуже великим локальним ушкодженням міокарда (площа зони некрозу відносно площі лівого шлуночка становить 11,05 % ± 0,72 %) та тим, що ішемія міокарда відтворювалася в умовах, близьких до фізіологічних. Флокалін у дозі 0,1 мг/кг не викликав суттєвих змін функції серця, проте дещо зменшував САТ та частоту серцевих скорочень і збільшував ХОК. Він практично не впливав на зміни кардіогемодинаміки в період ішемії (окрім ХОК), проте в період реперфузії слід виділити певні відмінності: по-перше, в контрольних експериментах КПТ підвищувався, тоді як флокалін повністю запобігав цьому ефекту – КПТ тримався практично на вихідному рівні; по-друге, в контролі, починаючи з 30-ї та 60-ї хвилин реперфузії відповідно досить сильно знижувалося значення максимальної швидкості наростання – dP/dt_{max} і мінімальної швид-

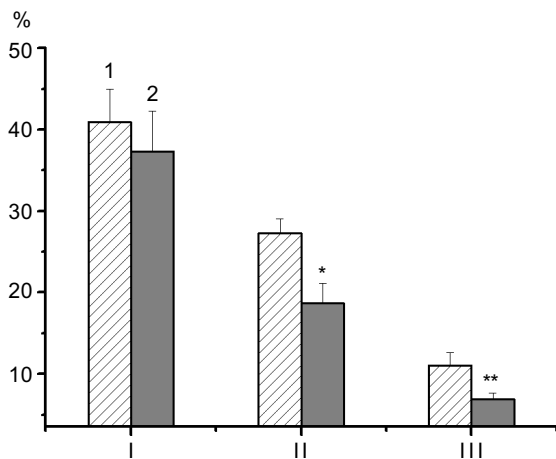


Рис.2. Дія флокаліну на розміри зон уражень серця після ішемії–реперфузії міокарда у собак *in vivo* у контрольній групі (1) та після введення флокаліну (2): I – зона ризику/площа лівого шлуночка, II – зона некрозу/зона ризику, III – зона некрозу/площа лівого шлуночка.

кості зниження тиску у порожнині лівого шлуночка – dP/dt_{min} , у той час як флокалін запобігав цьому.

Слід відмітити, що після гострої ішемії–реперфузії у собак площа зони некрозу відносно площі лівого шлуночка становить 11,05 % ± 0,72 % ($P < 0,05$), а відношення площі зони некрозу до площі зони ризику – 27,25 % ± 1,8 % ($P < 0,05$; див. рис.2).

Після введення флокаліну відношення площі зони некрозу до площі зони ризику та до площі лівого шлуночка вірогідно зменшується та становить у середньому 18,65 ± 2,46 ($P < 0,05$) і 6,91 % ± 0,64 % ($P < 0,001$) відповідно. Відношення площі зони ризику до площі лівого шлуночка у дослідній (введення флокаліну) і контрольній групах вірогідно не відрізнялося і становило 37,33 ± 4,9 і 40,9 % ± 4,1 % відповідно. Отже, показано, що при експериментальній гострій ішемії–реперфузії передішемичне введення флокаліну призводить до значного зменшення розміру інфаркта міокарда порівняно з контролем.

Таким чином, проведене дослідження впливу флокаліну на зміни кардіогемодинаміки під час ішемії–реперфузії міокарда продемонстрували певні особливості розвитку ішемічно-реперфузійного синдрому в умовах стимуляції активності АТФ-залежних калієвих каналів. З нашої точки зору до позитивних впливів флокаліну, що можуть сприяти його кардіопротекторним ефектам, можна віднести помірне зниження артеріального тиску, що послаблює навантаження на уражене серце і сприяє збереженню серцевого викиду в перші години ішемії. Важливе значення в цьому відношенні має також запобігання флокаліном підвищенню опору коронарних судин та відносно збереження показників скоротливості міокарда в період реперфузії.

Всі вищеперераховані властивості флокаліну сприяють зменшенню зони інфаркту міокарда після ішемії–реперфузії порівняно з контролем на 37 %.

**Р.Б. Струтинский, А.П. Нещерет,
Л.В. Тумановская, Р.А. Ровенець,
А.А. Мойбенко**

**КАРДИОПРОТЕКТОРНЫЕ ЭФФЕКТЫ
ФЛОКАЛИНА В ЭКСПЕРИМЕНТАХ IN VIVO:
ВЛИЯНИЕ НА ГЕМОДИНАМИКУ
И ПОВРЕЖДЕНИЕ МИОКАРДА ПРИ ЕГО
ИШЕМИИ–РЕПЕРFUЗИИ**

В экспериментах на анестезированных собаках с воспроизведением экспериментальной ишемии (90 мин) и реперфузии (180 мин) показано кардиопротекторное влияние доишемической активации АТФ-чувствительных калиевых (K_{ATP}) каналов с помощью внутривенного введения нового фторсодержащего активатора этих каналов флокалина, в дозе 0,1 мг/кг, которая практически не изменяла показатели гемодинамики в условиях нормоксии. Таким образом, проведенное исследование влияния флокалина на изменения кардиогемодинамики во время ишемии–реперфузии миокарда продемонстрировали определенные особенности развития ишемично–реперфузионного синдрома в условиях стимуляции активности K_{ATP} -каналов. С нашей точки зрения к положительным влияниям флокалина, которые могут содействовать его кардиопротекторным эффектам, можно отнести умеренное снижение артериального давления, которое ослабляет нагрузку на пораженное сердце и содействует сохранению сердечного выброса в первые часы ишемии, предотвращение повышения сопротивления коронарных сосудов и относительное сохранение показателей сократимости миокарда в период реперфузии. Все вышеперечисленные свойства флокалина приводят к уменьшению размера области инфаркта миокарда после ишемии–реперфузии по сравнению с контролем на 37 %.

Ключевые слова: K_{ATP} -каналы, флокалин, ишемия–реперфузия, гемодинамика, инфаркт миокарда.

**R.B. Strutynskiy, A.P. Neshcheret,
L.V. Tumanovs'ka, R.A. Rovenets,
A.A. Moibenko.**

**CARDIOPROTECTIVE EFFECTS
OF FLOKALIN IN EXPERIMENTS IN VIVO:
INFLUENCE ON HEMODYNAMIC
AND DAMAGE OF A MYOCARDIUM
AT ITS ISCHEMIA-REPERFUSION**

In experiments on anaesthetized dogs with modeling of experimental ischemia (90min) and reperfusion (180min) the cardioprotective influence of the preischemic activation of ATP-sensitive potassium (K_{ATP}) channels by intravenous introduction of flokalin, a new fluorine-containing opener of these channels was shown. Flokalin was introduced in dose 0.1 mg/kg of animal body weight which practically did not change the parameters of hemodynamic in conditions of

normoxia. Thus, the experiments performed about flokalin influence on changes of cardiohemodynamic during ischemia-reperfusion of myocardium showed certain features of ischemia-reperfusion syndrome development under conditions of K_{ATP} channels activity stimulation. In our opinion, positive influence of flokalin can be explained by moderate decrease of blood pressure that decreases loading of the damaged heart and allows to preserve cardiac emission in the first period of ischemia. Also, these positive effects can be explained by prevention of the increase of coronal vessel resistance and relative preservation of myocardium contractility indexes by flokalin in the period of reperfusion. All protective properties of flokalin showed above result in diminishing of infarct size of myocardium after ischemia-reperfusion on 37% versus control experiments.

Key words: K_{ATP} channels, flokalin, ischemia-reperfusion, hemodynamic, infarct of myocardium.

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

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. 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 фторовмісними замісниками в ароматичному ядрі, які проявляють гіпотензивну та кардіотонічну дію – № 95041977; Заяв. 26.04.95; Опубл. 31.10.97. – Пром. власність. – 1997. – №5. – С. 3.1.76.
2. 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 Флокалін // Наука та інновації. – 2006. – 2, №4. – С.114–119.
3. Мойбенко О.О., Юзьків М.Я., Тумановська Л.В., Коцюруба А.В. Гостра ішемія–реперфузія міокарда: роль оксиду азоту // Фізіол. журн. – 2004. – 50, № 2. – С.34–42.
4. Морозов М.А. Медицинская помощь при неотложных состояниях. – СПб.: Дидактика, 1995. – 215 с.
5. Нагібін В.С., Досенко В.Є., Пивовар С.М. та ін. Фторований аналог діазоксиду попереджає апоптоз неонатальних кардіоміоцитів під час аноксії–реоксигенації // Фізіол. журн. – 2004. – 50, №3. – С. 3–8.
6. Пивовар С.М. Ендогенні механізми кардіопротекції: Роль активації мітохондріальних АТФ-чутливих калієвих каналів: Автореф. дис. ... канд. біол. наук. – К., 2006. – 20 с.
7. Пивовар С.М., Коржов В.І., Струтинський Р.Б. та ін. Вплив фторвмісних активаторів мітохондріальних аденозинтрифосфатчутливих калієвих каналів на окисне фосфорилування // Фізіол. журн. – 2006. – 52, №3. – С. 25–33.
8. Струтинський Р.Б. Дослідження впливу нових

- активаторів АТФ-залежних калієвих каналів на функції серця та вазомоторні реакції в нормальних та патологічних умовах: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – К., 2002. – 20 с.
9. 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.
 10. Струтинський Р.Б., Пивовар С.М., Тумановська Л.В., Мойбенко О.О. Кардіопротекторні ефекти флокаліну: відносна роль активації сарколемальних та мітохондріальних K_{ATP} -каналів // Там само. – 2008. – **54**, №6. – С.15–23.
 11. Струтинський Р.Б., Пивовар С.Н., Ровенец Р.А. Вплив активатора аденозинтрифосфатчутливих калієвих каналів флокаліну на функціонування ізольованого серця // Там само. – 2005. – **51**, № 6, С.18–24.
 12. 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.
 13. Bhatnagar A., Bolli R. Modulation of K_{ATP} channels to protect the ischemic myocardium: Clinical implications // Exp. Clin. Cardiol. – 1999. – 4, №1. – P.20–22.
 14. Dunne M.J., Aynsley-Green A., Lindley K.J. Nature's K_{ATP} channels knockout // News Physiol. Sci. – 1997. – **12**. – H.197–203.
 15. Eells J.T., Henry M.M., Gross G.J., Baker J.E. Increased mitochondrial K_{ATP} channel activity during chronic myocardial hypoxia. Is cardioprotection mediated by improved bioenergetics? // Circulat. Res. – 2000. – **87**, №10. – P.915–921.
 16. Flagg T.P., Nichols C.G. Sarcolemmal K_{ATP} channels: what do we really know? // J. Mol. Cell Cardiol. – 2005. – **39**. – P.61–70.
 17. Grover G.J., Baird A.J., Sleph P.G. Lack of pharmacologic interaction between ATP-sensitive potassium channels and adenosine A_1 receptors in ischemic rat hearts // Cardiovasc. Res. – 1996. – **31**, №4. – P.511–517.
 18. Hausenloy D.J., Yellon D.M., Mani-Babu S., Duchon M.R. Preconditioning protects by inhibiting the mitochondrial permeability transition // Amer. J. Physiol. Heart. Circulat. Physiol. – 2004. – **287**, №2. – P.841–849.
 19. Jahandir A., Terzic A. K_{ATP} channel therapeutics at the bedside // J. Mol. Cell Cardiol. – 2005. – 39. – P. 99–112.
 20. Nichols C.G., Lederer W.J. Adenosine triphosphate-sensitive potassium channels in the cardiovascular system // Amer. J. Physiol. – 1991. – **261**, №6. – P.H1675–H1686.
 21. O'Rourke B. Myocardial K_{ATP} channels in preconditioning // Circulat. Res. – 2000. – **87**. – P. 845–855.
 22. Wang Y., Ashraf M. Role of protein kinase C in mitochondrial K_{ATP} channel-mediated protection against Ca^{2+} overload injury in rat myocardium // Ibid. – 1999. – **84**. – P. 1156–1165.
 23. Yagupolskii L.M., Maletina I.I., Klebanov B.M., Filler R. et al. Fluorine-containing cardiovascular drugs Organofluorine compounds and biomedical application. – Elsevier, 1993. – P. 73–99.

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

Матеріал надійшов до редакції 23.03.2009