

Р.Б. Струтинський

## Вазодилататорні ефекти флокаліну – фторвмісного активатора аденозинтрифосфатчутливих калієвих каналів

*В експериментах in vivo на великих тваринах показано, що амплітуда та тривалість гіпотензивного ефекту нового вітчизняного фторвмісного активатора АТФ-чутливих калієвих ( $K_{\text{АТФ}}$ ) каналів сарколемальної та мітохондріальної мембран флокаліну чітко корелює з величиною введеної дози – чим більша доза, тим сильніший і триваліший ефект. Тобто флокалін викликає потужні дозозалежні вазодилататорні реакції при внутрішньовенному введенні та введенні в перфузовану кров'ю стегнову артерію, що практично не відрізняються від ефектів відомого активатора  $K_{\text{АТФ}}$ -каналів пінацидилу. Проте слід зауважити, що при дослідженні флокаліну на нешкідливість з'ясувалося, що він відноситься до малотоксичних сполук і в 3,5 раза менш токсичний за пінацидил. При ресстрації системного артеріального тиску (САТ) анестезованої собаки виявилось, що порогова доза флокаліну при внутрішньовенному введенні становить 0,05 мг/кг і відповідає незначній дилататорній реакції тривалістю близько 3 хв і амплітудою на  $9,52\% \pm 2,01\%$  ( $n=7$ ,  $P<0,05$ ) від вихідного рівня. В дозах 0,5 мг/кг та вищих флокалін досить суттєво знижував артеріальний тиск – більш ніж на 37 %. Введення 0,5; 0,75; 1,0 та 1,5 мг/кг знижувало САТ від вихідного рівня на  $42,07 \pm 6,18$  ( $n=5$ ,  $P<0,05$ );  $44,22 \pm 4,87$  ( $n=3$ ,  $P<0,05$ );  $44,3 \pm 4,59$  ( $n=5$ ,  $P<0,05$ ) та  $66,28$  мм рт.ст.  $\pm 3,15$  мм рт.ст. ( $n=3$ ,  $P<0,05$ ) відповідно. При внутрішньовенному введенні великих доз флокаліну (0,75 - 1,5 мг/кг) досить часто цей показник знижувався до 40–50 мм рт.ст. Слід зауважити, що таке небезпечно зниження артеріального тиску в відповідь на великі дози флокаліну є не досить тривалим (близько 15 хв) та протягом години тиск звичайно відновлюється до вихідного рівня. Введення флокаліну в стегнову артерію та вимірювання перфузійного тиску в ній показало аналогічну, проте дещо сильнішу дозозалежну вазодилатацію.*

*Ключові слова:*  $K_{\text{АТФ}}$ -канали, вазодилатація, артеріальний тиск крові, флокалін

### ВСТУП

Аденозинтрифосфатчутливі калієві ( $K_{\text{АТФ}}$ ) канали клітинних мембран відносяться до тих структур, що тісно пов'язані з енергетичним станом клітини. Основним ендогенним регулятором активності цих каналів є внутрішньоклітинна концентрація АТФ, зменшення рівня якої нижче від мілімолярного, зокрема при гіпоксії та ішемії тканин, призводить до їх відкриття та розвитку компенсаторних та захисних механізмів [9, 15, 21]. Збільшення вмісту АТФ від вказаного вище рівня, навпаки,

© Р.Б. Струтинський

спричинює закриття цих каналів [9, 20, 21]. Ця закономірність відповідає  $K_{\text{АТФ}}$ -каналам кардіоміоцитів, судинним і не судинним гладеньком'язовим клітинам, нейронам тощо [14, 18, 21, 22]. Виходячи з того, що при фізіологічних умовах внутрішньоклітинна концентрація АТФ відповідає мілімолярним рівням (близько 3–5 ммоль/л),  $K_{\text{АТФ}}$ -канали постійно повинні бути в інгібованому стані, що і підтверджується проведеними дослідженнями [23]. Виключенням є тільки канали в-клітин підшлункової залози, що тісно пов'язано з виробленням інсуліну, а отже, нормальним функціонуванням орга-

нізму [16, 22]. Значимість  $K_{AT\Phi}$ -каналів в умовах фізіологічної норми для більшості тканин залишається загадкою, крім підшлункової залози та судинної системи. В судинному руслі розрізняють декілька функцій цих каналів. У першу чергу, це метаболічна регуляція кровотоку, а також регуляція базального тонуусу судин, реактивна гіперемія, ауторегуляція судинного кровотоку та зниження кров'яного тиску при ендотоксичному шоку [19]. Метаболічну регуляцію кровотоку пов'язують з гіпоксією і його підсиленням в гіпоксичній зоні внаслідок зменшення внутрішньоклітинного вмісту АТФ, співвідношення АТФ/АДФ і наступної активації  $K_{AT\Phi}$ -каналів. Активація  $K_{AT\Phi}$ -каналів гладеньком'язових та ендотеліальних клітин судин спричиняє трансмембранний вихід з клітини іонів калію та гіперполяризацію клітинної мембрани для перших та звільнення молекул оксиду азоту для других. Наслідком чого є розширення кровоносних судин та посилене постачання кисню та енергоресурсів до тканин, які цього потребують, під час гіпоксії. В розвитку вазодилаторних реакцій, можливо, можуть брати участь і  $K_{AT\Phi}$ -канали мітохондріальних мембран [3].

Відкривання  $K_{AT\Phi}$ -каналів можливе і фармакологічним шляхом за допомогою активаторів цих каналів, використання яких спричиняє гіпотензивні та антишемічні ефекти [9, 17]. Вазодилаторні ефекти таких активаторів, зокрема фторвмісних, є досить потужними навіть при таких патологічних станах, що супроводжуються значними порушеннями системного артеріального тиску, як артеріальна гіпертензія та цукровий діабет [5, 6]. Слід зауважити, що в експериментах на ізольованих смужках аорти щурів зі спонтанною гіпертензією ефекти активаторів калієвих каналів за своєю амплітудою практично не відрізнялися від таких у тварин з нормальним тиском, тоді як при стрептозотозинвикликаному діабеті були дещо зменшеними [5, 6]. У дослідженнях власти-

востей цих відкривачів каналів особливу увагу приділяють їх кардіопротекторним, антишемічним діям. Проте вплив активаторів  $K_{AT\Phi}$ -каналів на судинні реакції залишається ще повністю нез'ясованим. Зокрема, досі незрозумілим є підвищення напруження судинної смужки в експериментах *in vitro* при дії флокаліну в концентрації 0,5 ммоль/л [4].

Метою нашої роботи було дослідження вазодилаторних ефектів нового вітчизняного фторвмісного активатора  $K_{AT\Phi}$ -каналів сарколемальної та мітохондріальної мембран флокаліну в експериментах *in vivo*.

## МЕТОДИКА

Експерименти проводили на 7 безпородних собаках різної статі масою від 17 до 23 кг під хлоразно-уретановим наркозом (хлоралола – 70 та уретан – 200 мг/кг, внутрішньовенно) в умовах закритої грудної клітки та збереження природного дихання. Після введення гепарину (500 од/кг) крізь стегнові артерії катетеризували черевний відділ аорти для реєстрації артеріального тиску. Для оцінки вазомоторних реакцій периферичних судин виконували аутоперфузію судин задніх кінцівок за допомогою насоса при підтриманні постійного об'єму перфузії та вимірювання перфузійного тиску в стегновій артерії. Реєстрацію результатів експериментів здійснювали за допомогою полікардіографа “Mingograph-82” фірми «Siemens-Elema» (Швеція). В таких умовах, максимально наближених до фізіологічних, відкривається можливість найбільш чітко реєструвати вазомоторні ефекти нових фармакологічних вазоактивних сполук в експериментах *in vivo*.

Флокалін розчиняли в диметилацетаміді (на 5 мг флокаліну – 0,1 мл диметилацетаміду) та вводили в дозах від 0,01 до 1,5 мг/кг та від 0,05 до 0,2 мг/кг внутрішньовенно та в перфузовану кров'ю стегнову артерію відповідно. Для порівняння амплітуди вазодилаторних ефектів

флокаліну з ефектами інших активаторів  $K_{ATP}$ -каналів, як контроль використовували відомий активатор цих каналів пінацидил, який вводили в перфузовану кров'ю стегову артерію в аналогічних дозах. В стегову артерію та внутрішньовенно також вводилися фізіологічний розчин разом з диметил-ацетамідом у дозах, що відповідали введеним разом з флокаліном.

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

Аналіз отриманих результатів показав, що в експериментах *in vivo* на великих тваринах флокалін, як і в експериментах *in vitro* на ізольованих препаратах аорти та ізольованому, перфузованому за Лангендорфом серці щурів і морських свинок [4, 7, 10], проявляє вазодилаторні властивості, які мають виражений дозозалежний характер (рис. 1, а, 2). При внутрішньовенному введенні флокаліну в дозах 0,01 та 0,02 мг/кг ніяких змін в системному артеріальному

тиску (САТ) не відбувалося (таблиця). При введенні 0,05 мг/кг спостерігали незначну дилаторну реакцію (тривалістю близько 3 хв) у судинному руслі (таблиця, рис. 1, б) – зниження САТ від вихідного рівня у середньому на  $9,52\% \pm 2,01\%$  ( $n=7$ ,  $P < 0,05$ ). Таким чином, порогова доза флокаліну (внутрішньовенне введення) щодо зміни САТ анестезованої собаки становила 0,05 мг/кг. Введення флокаліну в дозах 0,5 мг/кг і вищих зменшувало САТ досить суттєво, більш ніж на  $37,26\% \pm 3,53\%$  ( $P < 0,05$ ) та на  $42,07 \pm 6,18$  ( $n=5$ ,  $P < 0,05$ );  $44,22 \pm 4,87$  ( $n=3$ ,  $P < 0,05$ );  $44,3 \pm 4,59$  ( $n=5$ ,  $P < 0,05$ ) та  $66,28$  мм рт.ст.  $\pm 3,15$  мм рт.ст. ( $n=3$ ,  $P < 0,05$ ) відповідно при введенні 0,5; 0,75; 1,0 та 1,5 мг/кг. При цьому узагальнене значення САТ у всіх експериментах у середньому становило  $121,46$  мм рт.ст.  $\pm 7,81$  мм рт.ст. Ці значення прямо вказують на потужність ефектів флокаліну на судинну систему, а саме на артеріальний тиск. При внутрішньовенному введенні великих доз флокаліну (0,75–1,5 мг/кг) досить часто САТ знижувався до 40–50 мм рт.ст., що є практично гранично допустимим рівнем – подальше зниження САТ є смертельно небезпечним. Слід зауважити, що таке небезпечне зниження артеріального тиску в відповідь на великі дози флокаліну є досить

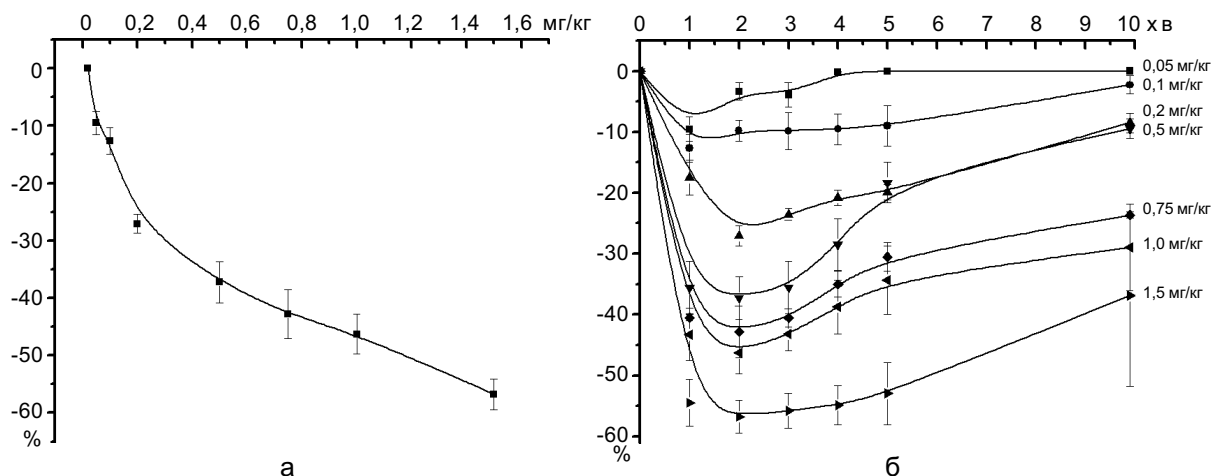


Рис. 1 Залежність системного артеріального тиску (крива доза-ефект) від введеної дози (а) та часу дії (б) флокаліну (в відсотках від вихідного рівня) в експериментах на анестезованих собаках.  $P < 0,05$  порівняно з вихідним рівнем

Зміна системного артеріального тиску при внутрішньовенному введенні різних доз флокаліну (у відсотках від вихідного рівня) в експериментах на анестезованих собаках (М±m)

Доза флокаліну, мг/кг	Час дії флокаліну, хв.											
	1	2	3	4	5	10	15	20	25	30		
0,01 (n=3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0,02 (n=3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0,05 (n=7)	-9,52±2,01*	-3,37±1,42	-3,92±2,02	-0,19±0,16	-0,06±0,06	0	0	0	0	0	0	0
0,1 (n=8)	-12,66±2,31*	-9,81±1,69*	-9,86±3,08*	-9,54±2,51*	-9,02±3,29*	-2,29±1,51	-3,06±1,75	-2,07±1,37	-1,49±1,14	-0,76±0,76		
0,2 (n=5)	-17,45±2,86*	-27,08±1,64*	-23,54±0,95*	-20,8±1,26*	-19,95±1,27*	-8,49±1,6*	-7,31±1,3*	-6,31±0,97*	-5,22±0,85*	-2,18±1,7		
0,5 (n=6)	-35,53±4,35*	-37,26±3,53*	-35,53±4,35*	-28,5±4,2*	-18,34±3,32*	-9,44±1,6*	-6,88±1,94*	-5,55±1,97	-4,42±2,71	-5,02±2,15		
0,75 (n=3)	-40,5±0,5*	-42,82±4,24*	-40,53±1,53*	-35±2,14*	-30,49±2,37*	-23,63±0,49*	-17,56±1,3*	-12,34±0,91*	-9,45±0,95*	-7,1±0,34*		
1,0 (n=5)	-43,25±4,3*	-46,28±3,44*	-43,2±2,67*	-38,73±4,43*	-34,31±5,61*	-28,97±7,09*	-24,6±7,16*	-18,69±7,28*	-11,1±6,27*	-6,45±6,45		
1,5 (n=3)	-54,48±3,85*	-56,75±2,68*	-55,77±2,84*	-54,84±3,17*	-52,94±5,06*	-36,85±14,97*	-25,36±11,6*	-19,97±11,57	-15,18±10,53	-13,28±9,58		

\* P&lt;0,05 порівняно з вихідним рівнем.

недовгим і триває близько 15 хв, по завершенні яких рівень САТ є вже зниженим від початкового рівня всього на 25 % (див. таблицю). Максимальний ефект флокаліну на артеріальний тиск взагалі відбувається в перші 3 хв після введення, після чого він повільно відновлюється до вихідного рівня (див. таблицю, рис. 1,б). Така короткочасна плінність потужності ефекту можливо пов'язана з природою та функцією цього мембранного каналу. Адже основним ендogenousним регулятором його активації є внутрішньоклітинний вміст АТФ та співвідношення АТФ/АДФ, а основним наслідком їх відкриття є антиішемічний захист органа чи тканини, який би тип  $K_{ATP}$ -каналів не активувався. Щодо судинної дилатації внаслідок активації цих каналів, то немає фізіологічного сенсу зменшувати судинний опір на досить тривалий період часу, адже при їх розширенні відразу збільшується локальний кровотік та поліпшується постачання кисню, що запобігає гіпоксії та розвитку ішемії в цій частині організму. Сила та тривалість гіпотензивного ефекту флокаліну чітко корелює з величиною введеної дози – чим більша доза, тим сильніший і триваліший ефект. Слід зауважити, що за 30 хв після введення флокаліну в відповідних до наших експериментів дозах артеріальний тиск в анестезованій собаці є зниженим практично завжди не більше ніж на 15 % та практично нормалізується протягом години.

Оптимальні з нашої точки зору кардіопротекторні дози флокаліну – 0,1 та 0,2 мг/кг, передішемічне внутрішньовенне введення яких призводить до зменшення розміру інфаркту міокарда у середньому на 37–40 % в експериментах з гострою ішемією та реперфузією міокарда [2, 8, 12], достовірно знижують САТ протягом перших 5 та 25 хв відповідно (див. таблицю). Незважаючи на те, що гіпотензивний ефект флокаліну в дозі 0,2 мг/кг удвічі потужніший (див. рис. 1,б) та майже в 5 разів триваліший (див. таблицю) ніж у дозі 0,1 мг/кг

кардіопротекторні ефекти при їх введенні за умов ішемії–реперфузії міокарда практично не відрізняються, що може вказувати на ймовірну відсутність прямого зв'язку між доішемичним зниженням артеріального тиску та захистом від ішемічних і реперфузійних пошкоджень при створенні фармакологічного прекодиціювання у анестезованих собак за допомогою флокаліну. Можливо більш значну роль в такому випадку відіграє розширення коронарних судин і попередження розвитку їх вазоконстрикції під час реперфузії ішемізованого міокарда [1, 2, 8, 11]. Отже, для мінімального впливу на гемодинаміку тварин і запуском потужних захисних антиішемічних механізмів в експериментах зі створенням ішемії–реперфузії міокарда *in vivo* флокалін, імовірно, слід використовувати в дозі, яка не перевищує 0,2 мг/кг.

В серії експериментів з введенням флокаліну та відомого активатора  $K_{ATP}$ -каналів пінацидилу в перфузовану кров'ю стегову артерію (в дозах від 0,05 до 0,2 мг/кг) показано, що вазодилаторні ефекти обох активаторів калієвих каналів у стеговій артерії достовірно не відрізняються між собою (рис. 2). Що дало нам змогу порівняльно оцінити гіпотензивні якості нового вітчизняного фторвмісного активатора  $K_{ATP}$ -каналів флокаліну за амплітудою реакції, який як і пінацидил, відноситься до групи ціаногуанідинів за класифікацією активаторів калієвих каналів та є фторвмісним аналогом останнього [13]. Проте слід зауважити, що при дослідженні флокаліну на нешкідливість виявилось, що за класифікацією речовин за токсичністю, він відноситься до малотоксичних сполук, та в 3,5 раза менш токсичний за пінацидил. Його напівлетальна доза для білих щурів становить 2150 мг/кг, що значно менше ніж у останнього – 600 мг/кг [1, 13].

Вимірювання перфузійного тиску в стеговій артерії показало дещо сильніші ефекти флокаліну на судинний тонус, ніж

при внутрішньовенному введенні та вимірюванні САГ (див. рис. 1, а, 2), що, ймовірно, пов'язано з одною зоною (стегова артерія) введення флокаліну та реєстрації змін перфузійного тиску. При цьому зміни тиску зберігалися. Введення флокаліну в дозах 0,05; 0,1 та 0,2 мг/кг призводило до зниження перфузійного тиску в стеговій артерії на  $34,67 \pm 16,04$  ( $n=6$ ),  $45,25 \pm 10,33$  ( $n=6$ ;  $P<0,03$ ) та  $53,67$  мм рт.ст.  $\pm 5,49$  мм рт.ст. ( $n=6$ ;  $P<0,02$ ) мм рт.ст. відповідно від вихідного рівня. Аналогічні дози пінацидилу зменшували перфузійний тиск у стеговій артерії собаки на  $46,75 \pm 4,99$  ( $n=6$ ;  $P<0,03$ ),  $52,25 \pm 11,39$  ( $n=6$ ;  $P<0,02$ ) та  $64,67$  мм рт.ст.  $\pm 2,6$  мм рт.ст. ( $n=6$ ;  $P<0,02$ ) відповідно від вихідного рівня.

Слід зауважити, що розчинник флокаліну диметилацетамід у використаних у дослідженні концентраціях не впливав на показники гемодинаміки.

Таким чином, в експериментах *in vivo* на великих тваринах показано, що сила та тривалість гіпотензивного ефекту флокаліну чітко корелює з величиною введеної дози – чим більша доза, тим сильніший і триваліший ефект. Тобто флокалін має потужні дозозалежні вазодилаторні ефекти при внутрішньовенному введенні та

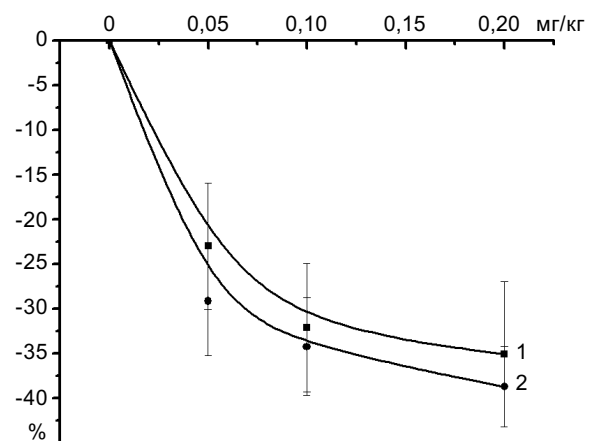


Рис. 2. Залежність перфузійного тиску в стеговій артерії (крива доза-ефект) від введеної дози флокаліну (1) та пінацидилу (2) (в відсотках від вихідного рівня) в експериментах на анестезованих собаках.  $P<0,05$  порівняно з вихідним рівнем

введенні в перфузовану кров'ю стегову артерію, що практично не відрізняються від ефектів відомого активатора  $K_{ATP}$ -каналів пінацидилу. Виявлено, що використання в експерименті великих доз флокаліну (1,0 мг/кг і більше) є досить небезпечним внаслідок можливого різкого зниження системного артеріального тиску – до 40 – 50 мм рт.ст. Оптимальними кардіопротекторними дозами флокаліну в експериментах з гострою ішемією та реперфузією міокарда слід вважати 0,1–0,2 мг/кг.

### Р.Б. Струтинский

#### ВАЗОДИЛАТАТОРНЫЕ ЭФФЕКТЫ ФЛОКАЛИНА – ФТОРСОДЕРЖАЩЕГО АКТИВАТОРА АДЕНОЗИНТРИФОСФАТ-ЧУВСТВИТЕЛЬНЫХ КАЛИЕВЫХ КАНАЛОВ

В экспериментах на больших животных (анестезированных собаках) показано, что амплитуда и длительность гипотензивного эффекта флокалина сопоставляется с величиной введенной дозы – чем выше доза, тем сильнее и продолжительнее эффект. При введении флокалина в перфузированную кровью бедренную артерию и внутривенно, он имеет выраженные дозозависимые вазодилаторные эффекты, которые практически не отличаются от эффектов известного активатора  $ATP$ -чувствительных калиевых каналов пинацидила, фторсодержащим аналогом которого он является. Однако следует заметить, что при исследовании флокалина на безвредность выявлено, что он в 3,5 раза менее токсичен, чем пинацидил. Регистрация системного артериального давления (САД) показала, что при внутривенном введении пороговая доза флокалина составляет 0,05 мг/кг – дилаторная реакция длительностью около 3 мин и амплитудой  $9,52\% \pm 2,01\%$  ( $n=7$ ,  $P<0,05$ ). Введение флокалина в дозах 0,5 мг/кг и выше уменьшало САД более значительно – на 37 % и выше. При этом дозы 0,5; 0,75; 1,0 та 1,5 мг/кг уменьшали этот показатель от исходного уровня на  $42,07 \pm 6,18$  ( $n=5$ ,  $P<0,05$ );  $44,22 \pm 4,87$  ( $n=3$ ,  $P<0,05$ );  $44,3 \pm 4,59$  ( $n=5$ ,  $P<0,05$ ) и  $66,28$  мм рт.ст.  $\pm 3,15$  мм рт.ст. ( $n=3$ ,  $P<0,05$ ) соответственно. При внутривенном введении больших доз флокалина (0,75–1,5 мг/кг) очень часто САД снижался до 40–50 мм рт.ст. Следует отметить, что такое опасное снижение артериального давления было относительно кратковременным и длилось не более 15 мин, по истечении которых оно постепенно (обычно на протяжении часа) восстанавливалось. Введение флокалина в бедренную артерию и измерение перфузионного давления в ней же показало практически аналогичные результаты. Оптимальные с нашей точки зрения кардиопротекторные дозы

флокалина – 0,1 и 0,2 мг/кг (доишемическое введение которых в экспериментах с острой ишемией и реперфузией миокарда уменьшает размер инфаркта последнего в среднем на 37–40 %) достоверно снижают САД в первые 5 и 25 мин соответственно.

Ключевые слова:  $K_{ATP}$ -каналы, вазодилатация, артериальное давление крови, флокалин.

### R.B. Strutynskiy

#### THE VASODILATATORY EFFECTS OF FLOCALIN, A FLUORINE-CONTAINING $K_{ATP}$ CHANNEL OPENER.

In experiments on anesthetized dogs it was shown that the amplitude and duration of hypotensive effect of flocalin, a fluorine-containing pinacidil analogue, were dose-dependent and similar to those evoked by the known  $ATP$ -sensitive potassium channel opener pinacidil. However, flocalin appeared to be 3,5 times less toxic than pinacidil. Registration of systemic arterial pressure (SAP) has shown that following intravenous introduction of the threshold dose of flocalin (0,05 mg/kg) the dilatation lasts around three minutes with the amplitude  $9,52\% \pm 2,01\%$  ( $n=7$ ,  $P<0,05$ ). Introduction of flocalin in a dose 0,5 mg/kg and above reduced SAP on more than 37%. Flocalin at 0,5, 0,75, 1,0 and 1,5 mg/kg reduced SAP by  $42,07 \pm 6,18$  ( $n=5$ ,  $P<0,05$ );  $44,22 \pm 4,87$  ( $n=3$ ,  $P<0,05$ );  $44,3 \pm 4,59$  ( $n=5$ ,  $P<0,05$ ) and  $66,28 \pm 3,15$  mm Hg ( $n=3$ ,  $P<0,05$ ), accordingly. Intravenous introduction of high doses of flocalin (0,75 – 1,5 mg/kg) quite often reduced SAP to 40 - 50 mm Hg. However, such dangerous reduction in arterial pressure was comparatively short and lasted not more than 15 minutes, and then (usually within an hour) SAP gradually restored. Introduction of flocalin in hip artery, while measuring the perfusion pressure, produced practically similar results. In our opinion, the optimal cardioprotective doses of flocalin were 0.1 and 0.2 mg/kg. In experiments with acute ischemia and reperfusion of myocardium, preischemic introduction of flocalin at 0.1 and 0.2 mg/kg reduced an infarct size of myocardium by 37-40% and reduced SAP within first 5 and 25 minutes, accordingly. Key words:  $K_{ATP}$  channels, vasodilatation, arterial blood pressure, flocalin.

*O.O. Bogomoletz Institute of Physiology, National Academy of Science 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  $ATP$ -залежних калієвих каналів Флокалін // Наука та інновації. – 2006. – 2, №4. – С.77–82.
2. Мойбенко О.О., Струтинський Р.Б., Ягупольський Л.М., Мохорт М.А., Шаламай А.С. Організація заводського виготовлення препарату Флокалін –

- нового вітчизняного міотропного спазмолітика і кардіопротектора // Там само. – 2009. – 5, №1. – С.80–84.
3. Пивовар С.М., Струтинський Р.Б., Ягупольський Л.М., Мойбенко О.О. та ін. Дослідження механізму дії нових фторвмісних аналогів діазоксиду на судинний тонус // Фізіол. журн. – 2004. – 50, № 2, С.27–34.
  4. Струтинський Р.Б. Дослідження вазодилаторних ефектів фтор-похідного відкривача калієвих каналів на ізольованих судинах морської свинки // Фізіол. журн. – 1998. – 44, №3. – С.119–120.
  5. Струтинський Р.Б., Мойбенко О.О. Моделювання активності АТФ-залежних калієвих каналів у аорті нормотензивних та гіпертензивних тварин // Там само. – 2000. – 46, №6. – С.54–60.
  6. Струтинський Р.Б., Мойбенко О.О., Пивовар С.М., Досенко В.Є., Ягупольський Л.М. АТФ-чутливі калієві канали та зміни їх функціональної активності при стрептозототин-викликаному цукровому діабеті // Там само. – 2003. – 49, №6. – С.22–31.
  7. Струтинський Р.Б., Мойбенко О.О., Ягупольський Л.М. Дослідження вазомоторних ефектів нових фторвмісних синтетичних активаторів АТФ-залежних калієвих каналів // Там само. – 2000. – 46, №4. – С.17–23.
  8. Струтинський Р.Б., Нещерет О.П., Тумановська Л.В., Ровенець Р.А., Мойбенко О.О. Кардіопротекторні ефекти флокаліну в експериментах *in vivo*: вплив на гемодинаміку та ураження міокарда за умов його ішемії – реперфузії // Там само. – 2009. – 55, №5. – С.
  9. Струтинський Р.Б., Пивовар С.М., Мойбенко О.О. 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. – К.: Наук. думка, 2008. – С. 206–252.
  10. Струтинський Р.Б., Пивовар С.М., Ровенець Р.А., Піскуп О.В., Ягупольський Л.М., Мойбенко О.О. Вплив активатора аденозинтрифосфатчутливих калієвих каналів флокаліну на функціонування ізольованого серця // Фізіол. журн. – 2005. – 51, № 6, С.18–24.
  11. Струтинський Р.Б., Пивовар С.М., Тумановська Л.В., Мойбенко О.О. Кардіопротекторні ефекти флокаліну: відносна роль активації сарколемальних та мітохондріальних аденозинтрифосфатзалежних калієвих  $K^{ATP}$ -каналів // Там само. – 2008. – 54, №6. – С.15–23.
  12. Струтинський Р.Б., Французова С.Б., Ровенець Р.А., Тумановська Л.В., Мойбенко О.О. Флокалін-новий вітчизняний кардіопротектор. – В кн.: V Нац. конгрес патолофізіологів України з міжнародною участю «Сучасні проблеми патолофізіології: від молекулярно-генетичних до інтегративних аспектів» (17–19 вересня 2008 р., Запоріжжя) // Патологія. – 2008. – 5, №3. – С.22.
  13. Клебанов Б.М., Малетіна І.І., Петко К.І., Шаваран С.С., Ягупольський Л.М. Пат. 17071А Україна, МПК<sup>6</sup> А 61 К 31/03. N-(1,2,2-триметилпропіл)-N'ю-ціано – N'ю-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.
  14. Babenko A.P., Gonzales G., Aguilar-Bryan L., Bryan J. Reconstituted human cardiac  $K^{ATP}$  channels. Functional identity with the native channels from the sarcolemma of human ventricular cells // Circulat. Res. – 1998. – 83. – P.1132–1143.
  15. Benndorf K., Thierfelder S., Doepfer B., Gebhardt G., Hirche H. Role of Cardiac  $K^{ATP}$  Channels During Anoxia and Ischemia // News Physiol. Sci. – 1997. – 12, №4. – P.78–83.
  16. Dunne M.J., Aynsley-Green A., Lindley K.J. Nature's  $K^{ATP}$  channels knockout // Ibid. – H.197–203.
  17. Jahāndir A., Terzic A.  $K^{ATP}$  channel therapeutics at the bedside // J. Mol. and Cell. Cardiol. – 2005. – 39. – P. 99–112.
  18. Jiang C., Haddad G.G. Modulation of  $K^{+}$  channels by intracellular ATP in human neocortical neurons // Neurophysiology. – 1997. – 77, №1. – P.93–102.
  19. Nelson M.T., Quayle J.M. Physiological roles and properties of potassium channels in arterial muscle // Amer. J. Physiol. Cell. Physiol. – 1995. – 268. – P.C799–C822.
  20. Noma A. ATP-regulated  $K^{+}$  channels in cardiac muscle // Nature. – 1983. – 305. – P.147–148.
  21. Quayle J.M., Nelson M.T., Standen N.B. ATP-sensitive and inwardly rectifying potassium channels in smooth muscle // Physiol Rev. – 1997. – 77, №4. – P.1165–1232.
  22. 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.
  23. Zhang D.X., Chen Y.-F., Campbell W.B., Zou A.-P., Gross G.J., Li P.-L. Characteristics and superoxide-induced activation of reconstituted myocardial mitochondrial ATP-sensitive potassium channels // Circulat. Res. – 2001. – 89(12). – P. 1177–1183.