

Р.Б. Струтинський, Р.А. Ровенець, Н.А. Струтинська, О.П. Нещерет, О.О. Мойбенко

Вплив активації аденозинтрифосфатчутливих калієвих каналів флокаліном на функцію серцево-судинної системи

В досліджах in vivo на анестезованих собаках вивчено вплив фторвмісного активатора АТФ-чутливих калієвих (K_{ATP}) каналів флокаліну, введеного внутрішньовенно в дозах від 0,01 до 1,5 мг/кг на кардіогемодинаміку. Показано, що він дозозалежно знижує системний артеріальний тиск, перфузійний тиск у коронарних судинах і загально-периферичний опір судин з максимальними ефектами $56,8 \pm 2,7$, $22,4 \pm 4,7$ та $47,2\% \pm 6,5\%$ відповідно, викликає розвиток кардіодепресорних реакцій у роботі серця, що проявляються в зменшенні тиску у лівому шлуночку, швидкості наростання (dP/dt_{max}) і зменшення (dP/dt_{min}) тиску в ньому з найбільшими ефектами $37,1 \pm 5,1$, $51,2 \pm 9,4$ та $55,6\% \pm 6,9\%$ відповідно при дозі флокаліну 1,5 мг/кг. Зменшує хвилинний об'єм крові та частоту серцевих скорочень з максимальним ефектом $23,1 \pm 12,7$ та $19,2\% \pm 1,7\%$ відповідно при дозі 1,0 мг/кг. Слід зауважити, що частота серцевих скорочень та загально-периферичний опір значно знижуються лише при великих дозах флокаліну – 1 та 1,5 мг/кг. Таким чином, показано, що активація K_{ATP} -каналів флокаліном призводить до дозозалежного зниження судинного тонуусу та скоротливої активності міокарда. Ключові слова: аденозинтрифосфатчутливі калієві канали, флокалін, кардіогемодинаміка, судинний тиск, кардіодепресорні реакції.

ВСТУП

Флокалін відноситься до фторвмісних активаторів АТФ-чутливих калієвих (K_{ATP}) каналів сарколемальної та мітохондріальної клітинних мембран підродиної ціаногуанідинів [3,17]. Основним принципом його дії, як і всіх сполук такого типу, є гіперполяризація сарколемальної та деполяризація внутрішньої мітохондріальної мембран клітин. Суть його дії полягає в тому, що відкривання каналів у сарколемальній мембрані судинних, гладеньком'язових клітин призводить до їх розслаблення, розширення судин та збільшення кровотоку. Гіперполяризація мембран у кардіоміоцитах зменшує тривалість рефрактерного періоду потенціалу дії, під час якого кальцій надходить в клітину, зокрема через кальцієві канали L-типу, та відповідно, його внутрішньоклітинну концентрацію, внаслідок чого зменшується скоротлива активність міокарда. На показ-

ники кардіогемодинаміки може впливати також пригнічення активності Ca^{2+} -залежних ферментів і, відповідно, зміна метаболічних процесів. У попередніх дослідженнях in vitro показано дозозалежну вазодилататорну дію флокаліну на препарати ізольованих смужок аорти та коронарні судини ізольованого та перфузованого за Лангендорфом серця шурів і морських свинок [8, 10]. Вивчено також вплив флокаліну на системний артеріальний тиск (САТ) в експериментах in vivo [15]. Крім того, на ізольованих за Лангендорфом серцях показано, що в дозах 1–10 мкмоль/л він практично не змінює скоротливу активність серця [10]. Водночас широкого дослідження ефектів флокаліну в експериментах in vivo не проводилося.

Метою нашої роботи було дослідження впливу флокаліну на показники кардіогемодинаміки в експериментах in vivo на великих тваринах.

© Р.Б. Струтинський, Р.А. Ровенець, Н.А. Струтинська, О.П. Нещерет, О.О. Мойбенко

МЕТОДИКА

Експерименти проводили на безпородних собаках ($n=7$) різної статі масою від 17 до 23 кг під хлоразо-уретановим наркозом (хлоралоза – 0,07 та уретан – 0,35 г/кг, внутрішньовенно) при закритій грудній клітці та збереженні природного дихання (детально метод описаний [11]). Перфузія коронарних судин з постійним об'ємом крові давала можливість слідкувати за змінами судинного тону. САТ і тиск у лівому шлуночку (ТЛШ) реєстрували електроманометром через катетер у аорті та порожнині шлуночка. Хвилинний об'єм крові (ХОК) визначали методом термодилуції [2]. Зміни скоротливості міокарда лівого шлуночка оцінювали за допомогою першої похідної тиску у шлуночку (dP/dt). Реєстрацію гемодинамічних параметрів проводили протягом всього дослідження за допомогою полікардіографа "Mingograph-82" ("Siemens-Elema", Швеція).

Флокалін розчиняли в диметилацетаміді (на 5 мг флокаліну – 0,1 мл диметилацетаміду) та вводили в дозах від 0,01 до 1,5 мг/кг внутрішньовенно. В окремі серії експериментів в аналогічних дозах вводили сам розчинник, для виявлення можливих впливів на показники гемодинаміки.

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

Встановлено, що внутрішньовенне введення флокаліну в експериментах *in vivo* дозозалежно знижує САТ і розширює коронарні судини (рис. 1). Виявлено, що його порогова доза становить 0,05 мг/кг і відповідає незначній дилататорній реакції амплітудою у середньому $9,5\% \pm 2,0\%$ (для САТ, $n=7$, $P < 0,05$) та $6,71\% \pm 0,64\%$ ($n=7$, $P < 0,05$) для перфузійного тиску в коронарних судинах (ПКТ). Збільшення дози призводило до послі-

довного дозозалежного зменшення значення цих показників. Вплив флокаліну на САТ нами був детально описаний раніше [15]. Слід зауважити, що лімітом для збільшення його дози в експериментах *in vivo* (понад 1,5 мг/кг) було критичне зниження саме цього показника (див. рис. 1). Проте застосування такої дози флокаліну в терапевтичних цілях не є доречним, адже його оптимальними кардіопротекторними дозами в експериментах з гострою ішемією та реперфузією міокарда доцільно вважати 0,1–0,2 мг/кг (що менше у 15 та 7,5 раза) [3, 7].

Максимальне зниження ПКТ – на $22,44\% \pm 4,67\%$ або на $28,92$ мм рт.ст. $\pm 5,46$ мм рт.ст. ($n=5$, $P < 0,05$) при вихідному рівні тиску $130,29$ мм рт.ст. $\pm 5,82$ мм рт.ст. також реєстрували при введенні максимальної дози флокаліну – 1,5 мг/кг (див. рис. 1). Ці результати добре корелюють з отриманими раніше в експериментах *in vitro* на ізольованих, перфузованих за Лангендорфом серцях самців морської свинки, де максимальне зменшення ПКТ становило $22,1\% \pm 4,7\%$ від вихідного рівня та відбувалося при концентрації 10 мкмоль/л [10]. Вазодилататорні ефекти флокаліну є швидкими і сягають свого максимуму протягом 2–4 хв після вну-

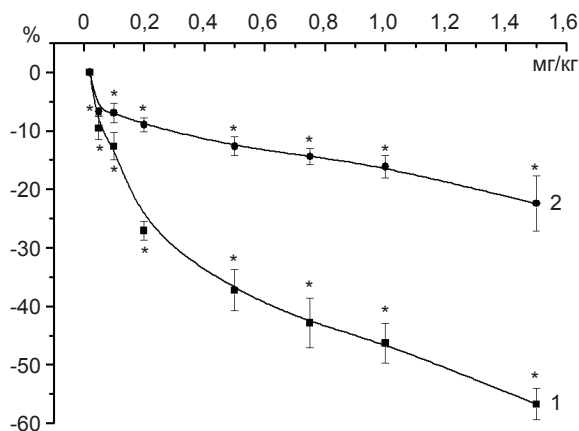


Рис. 1. Залежність (крива доза-ефект) системного артеріального тиску (1) та перфузійного тиску в коронарних судинах (2) від введеної дози флокаліну (в відсотках від вихідного рівня) в експериментах на анестезованих собаках. * $P < 0,05$ порівняно з вихідним рівнем

трішньовенного введення в експериментах *in vivo*, що може бути досить перспективним у разі термінового зняття коронарспазмів у клініці. Слід зауважити, що вазодилаторні ефекти в відповідь на введення флокаліну були отримані за умов, близьких до фізіологічних, де вихідний рівень САТ і ПКТ становив у середньому 121,5 та 130,3 мм рт.ст. відповідно. Цілком можливо, що зменшення судинного тиску при дії флокаліну в умовах гіпертензії повинно бути значно сильнішим. Щодо використання активаторів $K_{AT\Phi}$ -каналів у терапевтичних цілях (Hyperstat[®], Loniten[®], Rogaine[®], Adancor[®], Pindac[®] тощо) при артеріальній та легеневій гіпертензії, гіпертензивних кризах і стенокардії, то саме вони використовуються при особливо важких формах цих захворювань, резистивних до комбінованої терапії іншими гіпотензивними засобами [1]. Отже, зважаючи на значно меншу токсичність флокаліну порівняно з закордонними аналогами (у 3–4 рази), він є досить перспективним лікарським засобом [3, 4, 9].

Відповідно до зниження артеріального тиску при збільшенні активації $K_{AT\Phi}$ -каналів, дозозалежним чином зменшувався загальнопериферичний опір (ЗПО) судин (рис. 2). Водночас зниження ХОК дещо запобігало цьому – зокрема, при дозах флокаліну – 0,1 та 0,5 мг/кг – ЗПО майже не відрізнявся від вихідного рівня. При збільшенні дози до 1 та 1,5 мг/кг він значно зменшувався, а саме на $20,14 \pm 7,09$ та $47,17\% \pm 6,45\%$ (для обох $n=5$, $P<0,05$) відповідно.

У разі введення флокаліну дещо знижувався ХОК, з максимальним ефектом при введенні дози 1,0 мг/кг – на $23,13\% \pm 12,66\%$ ($n=5$, $P<0,05$; див. рис. 2).

При дослідженні скоротливої функції серця було показано, що флокалін викликає кардіодепресорні реакції в його роботі, які полягають в дозозалежному зменшенні ТЛШ, швидкості наростання (dP/dt_{max}) та зменшення (dP/dt_{min}) тиску в ньому (рис. 3). З їх максимальним зниженням на $37,07 \pm 5,06$, $51,24 \pm 9,39$ та $55,62\% \pm 6,92\%$ (для всіх $n=5$,

$P<0,05$) від вихідного рівня відповідно. І це не дивно, а навпаки, є одним із захисних, пристосувальних механізмів при гіпоксії міокарда, направлених на зменшення його скоротливої активності та метаболічних процесів в ньому, забезпечує зменшення витрат енергоресурсів (АТФ) і кисню в кардіоміоцитах, що є особливо важливим пристосувальним механізмом в відповідь на гіпоксію перед можливою ішемією. Суть цього захисту полягає в тому, що відкривання $K_{AT\Phi}$ -каналів зміщує мембранний потенціал у бік гіперполяризації, зменшує тривалість потенціалу дії кардіоміоцитів, під час якого кальцій надходить в клітину, та відповідно, його внутрішньоклітинну концентрацію, який є одним із головних вторинних посередників чисельних метаболічних реакцій і активатором багатьох ферментів [13, 18]. Цілком можливо, що гіперполяризація плазматичної мембрани та зниження скоротливої активності міокарда може відбуватись не лише при активації цих каналів, але і, як було недавно показано в експериментах на ізольованих неонатальних кардіоміоцитах з використанням методу patch-clamp, внаслідок прямого інгібування флокаліном активності високопорогових кальцієвих і потенціалзалежних натрієвих каналів [16]. Компенсаторним механізмом у

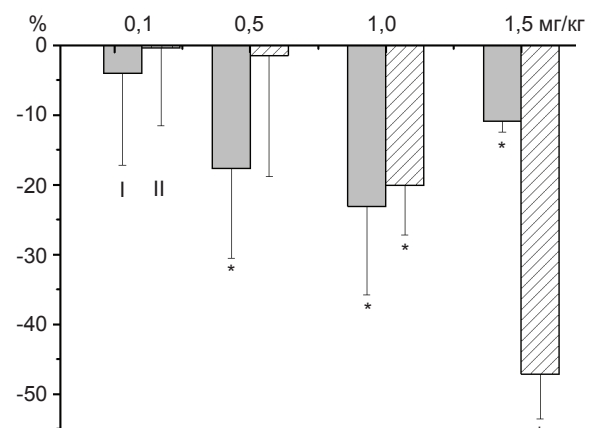


Рис. 2. Залежність хвилинного об'єму крові (I) та загального периферичного опору (II) від введеної дози флокаліну (в відсотках від вихідного рівня) в експериментах на анастезованих собаках. * $P<0,05$ порівняно з вихідним рівнем

відповідь на гіпоксію може виступати також розширення вільцевих судин і збільшення коронарного кровотоку.

Відомо, що в невеликих дозах (до 1 мкмоль/л включно) активатори K_{ATP} -каналів (бімакалім, кромакалім, діазоксид) практично не впливають на функцію непошкодженого міокарда, тоді як при ішемії-реперфузії викликають кардіопротекторні ефекти, подібні до захистного феномена ішемічного преко-ндиціювання [5, 12, 14]. Оптимальна кардіопротекторна при гострій ішемії-реперфузії міокарда доза флокаліну (0,1 мг/кг) [3, 7] має незначний вплив на кардіогемодинаміку, проте, практично всі показники мають тенденцію до зниження. Достовірного значення зазнає зниження таких показників, як САТ (на $12,66 \pm 2,31$, $n=8$) та ПКТ (на $6,94 \pm 1,63$, $n=8$), швидкість наростання (на $6,99 \pm 4,21$, $n=8$) та зменшення (на $13,76\% \pm 2,48\%$, $n=8$) ТЛШ (див. рис. 1, 3). Причому, для всіх показників, крім dP/dt_{max} достовірність цих змін триває не більше ніж 5 хв (рис. 4). При збільшенні активації K_{ATP} -каналів флокаліном кардіодепресорні реакції міокарда стають більш сильними та тривалішими (див. рис. 3, 4). Водночас, незважаючи на значне пригнічення функції скоротливої активності серця та

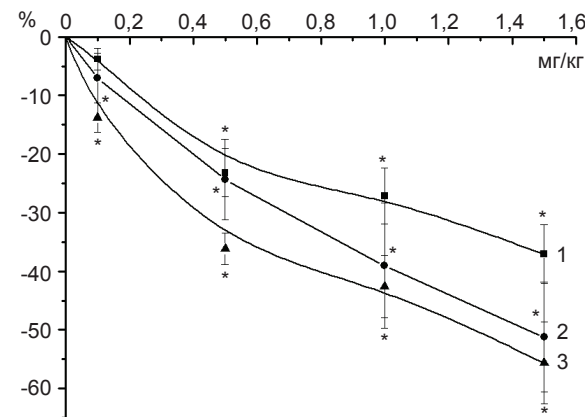
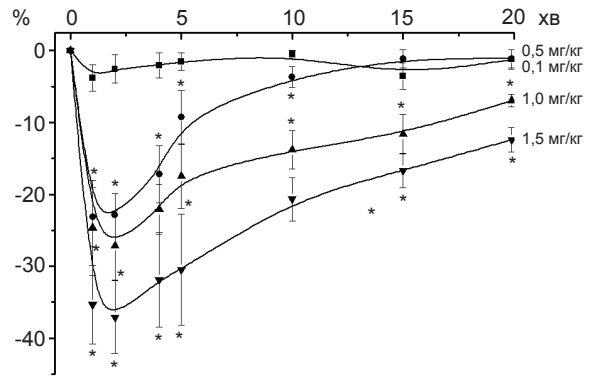
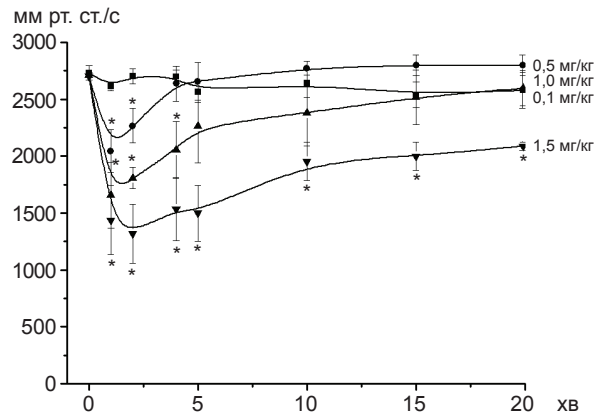


Рис. 3. Залежність (крива доза-ефект) тиску у лівому шлуночку (1), швидкості скорочення (dP/dt_{max}), (2) та розслаблення (dP/dt_{min}) (3) міокарда від введеної дози флокаліну (в відсотках від вихідного рівня) в експериментах на анестезованих собаках. * $P < 0,05$ порівняно з вихідним рівнем

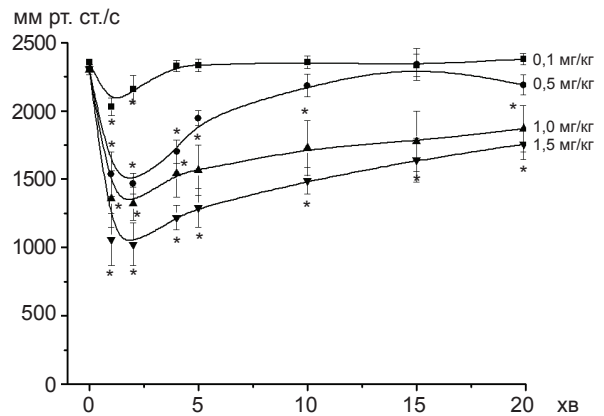
суттєвого зниження судинного тиску, потужні кардіопротекторні ефекти флокаліну спричиняє і при великих дозах, що може свідчити про важливу роль у його кардіопротекторній дії й інших механізмів. Зокрема, інгібування



а



б



в

Рис. 4. Залежність тиску у лівому шлуночку (в відсотках від вихідного рівня) (а), швидкості скорочення (dP/dt_{max}), (б) та розслаблення (dP/dt_{min}) (в) міокарда від введеної дози флокаліну у часі в експериментах на анестезованих собаках. * $P < 0,05$ порівняно з вихідним рівнем

окисного метаболізму внаслідок обмеження генерації вільних радикалів кисню та азоту, та попередження зниження активності ферментів антиоксидантної системи: каталази та супероксиддисмутази; інгібування надлишкового індукційного і реутилізаційного та, навпаки, в підвищенні конститутивного синтезу оксиду азоту, пригнічення деградації L-аргініну аргіназою, інгібуванні гідролізу фосфоліпідів і, тим самим, утворення вільної арахідонової кислоти та патогенних в умовах ішемії міокарда ейкозаноїдів – лейкотриєну C_4 та тромбоксану B_2 (LTC_4 та TxB_2); інгібування відкривання мітохондріальної пори, та зменшення апоптотичних і некротичних процесів [6].

Виявлено, що при використанні флокаліну в дозах нижчих від 1 мг/кг, він практично не впливає на частоту серцевих скорочень (ЧСС). Спостерігається незначна тенденція до зниження – на $2,16 \pm 0,93$ ($n=8$) та $4,23\% \pm 2,37\%$ ($n=6$) для дози 0,1 та 0,5 мг/кг відповідно. Водночас введення 1 та 1,5 мг/кг у перші 10 хв реакції значно зменшує ЧСС, з максимумом на 2-й хвилині – $19,15\% \pm 1,69\%$ ($n=5$, $P<0,05$) для першої та на 5-й хвилині – $13,12\% \pm 3,18\%$ ($n=5$, $P<0,05$) для другої дози. Надалі вона відновлюється та на 25-й хвилині після введення флокаліну вже практично не відрізняється від вихідного рівня.

Показано, що розчинник флокаліну – диметилацетамід, у використаних у експериментах дозах не впливав на показники кардіогемодинаміки.

Таким чином, у наших експериментах на анестезованих собаках *in vivo* за умов, близьких до фізіологічних, з закритою грудною кліткою та зі збереженням природного дихання, показано, що внутрішньовенне введення флокаліну в дозах 0,05–1,5 мг/кг призводить до дозозалежного зниження САТ, ПКТ, ЗПО та розвитку кардіодепресорних реакцій в роботі серця, що проявляються в зменшенні ТЛШ, dP/dt_{max} та dP/dt_{min} , зниженні ХОК. Водночас значне зменшення ЧСС та ЗПО відбувається лише при великих дозах флокаліну – 1 та 1,5 мг/кг.

**Р.Б. Струтинский, Р.А. Ровенец,
Н.А. Струтинская, А.П. Нещерет, А.А. Мойбенко**

ВЛИЯНИЕ АКТИВАЦИИ АДЕНОЗИНТРИФОСФАТЧУВСТВИТЕЛЬНЫХ КАЛИЕВЫХ КАНАЛОВ ФЛОКАЛИНОМ НА ФУНКЦИЮ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

В экспериментах на анестезированных собаках изучено влияние фторсодержащего активатора АТФ-чувствительных калиевых (K_{ATP}) каналов флокалина на кардиогемодинамику больших животных *in vivo*. Флокалин вводили внутривенно в дозах 0,01–1,5 мг/кг. Показано, что он дозозависимым образом снижает системное артериальное давление, перфузионное давление в коронарных сосудах и общее периферическое сопротивление сосудов с максимальными эффектами на $56,8 \pm 2,7$, $22,4 \pm 4,7$ и $47,2\% \pm 6,5\%$ соответственно. Он вызывает развитие кардиодепрессорных реакций в работе сердца, что проявляется в снижении давления в левом желудочке, скорости увеличения и уменьшения в нем давления с наибольшими эффектами на $37,1 \pm 5,1$, $51,2 \pm 9,4$ и $55,6\% \pm 6,9\%$ соответственно при его дозе 1,5 мг/кг. Уменьшает минутный объем крови и частоту сердечных сокращений с максимальным эффектом на $23,1 \pm 12,7$ та $19,2\% \pm 1,7\%$ соответственно при введении 1,0 мг/кг. Следует отметить, что значительное уменьшение частоты сердечных сокращений и общего периферического сопротивления происходит только при большой дозировке флокалина – 1 и 1,5 мг/кг. Таким образом, показано, что активация K_{ATP} -каналов флокалином вызывает дозозависимое снижение давления в системе кровообращения и сократительной активности миокарда.

Ключевые слова: аденозинтрифосфатчувствительные калиевые каналы, флокалин, кардиогемодинамика, артериальное давление, кардиодепрессорные реакции.

**R.B. Strutynskiy, R.A. Rovenets, N.A. Strutynska,
A.P. Neshcheret, A.A. Moibenko.**

THE INFLUENCE OF ACTIVATION OF THE ATP-SENSITIVE POTASSIUM CHANNELS BY FLOCALIN ON THE FUNCTION OF THE CARDIOVASCULAR SYSTEM

In experiments on the anaesthetized dogs the influence of a new fluorine-containing opener of ATP-sensitive potassium (K_{ATP}) channels flocalin on the cardiohemodynamic of great animals *in vivo* was studied. Flocalin introduced intravenously in doses 0,01 - 1,5 mgs/kg. It is shown that it reduces in dose-dependent manner a system arterial pressure, perfusion pressure in coronary artery and general peripheral resistance of vessels with maximal effects on $56,8 \pm 2,7$, $22,4 \pm 4,7$ and $47,2\% \pm 6,5\%$ accordingly at most dose 1,5 mgs/kg. Flocalin causes development of cardiodepressive reactions in heart, that is exhibited in dose-dependent decrease of pressure in the left ventricle, speed of growth (dP/dt_{max}) and reduction

(dp/dt_{min}) in it's of pressure with maximal effects on $37,1 \pm 5,1$, $51,2 \pm 9,4$ and $55,6\% \pm 6,9\%$ accordingly at introduction of most dose of flocalin. Diminish of the cardiac out put and heart rate with a maximal effects on $23,1\% \pm 12,7\%$ and $19,2\% \pm 1,7\%$ accordingly at a dose 1,0 mgs/kg was shown. It should be noted that considerable reduction of heart rate and general peripheral resistance of vessels takes place only at the large doses of flocalin - 1 and 1,5 mgs/kg. Thus, it is shown that activation of K_{ATP} channels by flocalin causes the dose-dependent decrease of pressure in the system of circulation of blood and contraction activity of myocardium.

Key words: K_{ATP} channels, flocalin, cardiohemodynamic, diminishing of vascular pressure, cardiodepressive reactions.

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

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Бурбелло А.Т., Шабров А.В., Денисенко П.П. Современные лекарственные средства. Клинико-фармакологический справочник практического врача // Нева, Санкт-Петербург, М.; 2006. – 896 с.
- Гуревич М.И., Повжитков М.М. Методы исследования сердечного выброса и некоторые аспекты его регуляции. – В кн.: Гемодинамика и периферическое кровообращение. – К., 1968. – С.3–26.
- 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.77–82.
- Мойбенко О.О., Струтинський Р.Б., Ягупольський Л.М., Мохорт М.А., Шаламай А.С. Організація промислового виготовлення препарату Флокалін – нового вітчизняного міотропного спазмолітика і кардіопротектора // Там само. – 2009. – 5, №1. – С.80–84.
- Пивовар С.М. Ендогенні механізми кардіопротекції: Роль активації мітохондріальних АТФ-чутливих калієвих каналів. – Автореф. ... канд. дис. – 2006. – 20 с.
- Струтинський Р.Б., Коцюруба А.В., Нещерет О.П., Ровенець Р.А., Мойбенко О.О. Зміни метаболізму в міокарді при ішемії-реперфузії та активації аденозинтрифосфатчутливих калієвих каналів // Фізіол. журн. – 2012. – 58, №1 – С.13–26.
- Струтинський Р.Б., Коцюруба А.В., Нещерет О.П., Шиш А.М., Ровенець Р.А., Мойбенко О.О. Кардіопротекторні ефекти активації аденозинтрифосфатзалежних калієвих каналів в експериментах *in vivo*: вплив на біохімічні параметри крові за умов ішемії-реперфузії міокарда // Там само. – 2009. – 55, №6. – С.12–19.
- 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.
- Струтинський Р., Мохорт М., Ягупольський Л., Мойбенко О. Флокалін - новий вітчизняний кардіопротектор // Вісник фармакології та фармації. – 2010. – №3. – С.44–56.
- Струтинський Р.Б., Пивовар С.Н., Ровенець Р.А., Піскун О.В., Ягупольський Л.М., Мойбенко О.О. Вплив активатора аденозинтрифосфатчутливих калієвих каналів флокаліну на функціонування ізолюваного серця // Фізіол. журн. – 2005. – 51, № 6, С.18–24.
- Струтинський Р.Б., Ровенець Р.А., Нещерет О.П., Тумановська Л.В., Бойчук Т.М., Джуран Б.В., Мойбенко О.О. Вплив лікарської форми флокаліну на перебіг ішемії-реперфузії міокарда // Там само. – 2011. – 57, №1. – С. 55–65.
- 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? // Circ Res. – 2000. – 87, №10. – P.915–921.
- Gross G.J., Fryer R.M. Sarcolemmal versus mitochondrial ATP-sensitive K^+ channels and myocardial preconditioning // Ibid. – 1999. – 84, №9. – P.973–979.
- Grover G.J., Baird A.J., Slep 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.
- Strutynskiy R.B. Vasodilatation Effects of Fluorine-Containing K_{ATP} Channels Opener of Flocalin // Int. J. Phys. Pathophys. – 2011. – 2, №1. – P. 69–77.
- Voitychuk O.I., Strutynskiy R.B., Moibenko O.O., Shuba Y.M. Effects of fluorine-containing opener of ATP-sensitive potassium channels, pinacidil-derivative flocalin, on cardiac voltage-gated sodium and calcium channels // NSAP. – 2012. – 385, №11. – P. 1095–1102.
- Voitychuk O.I., Strutynskiy R.B., Yagupolskii L.M., Tinker A., Moibenko O.O., Shuba Y.M. Sarcolemmal cardiac K_{ATP} channels as a target for the cardioprotective effects of the fluorine-containing pinacidil analogue flocalin // Brit. J. Pharmacol. – 2011. – 162, №3. – P. 701–711.
- 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.