

Активация АТФ-чувливых калиевых каналов пригнічує надмірну окситоциніндуковану скоротливу активність міометрія матки щурів за умов ендотоксемії

В.Р. Струтинський¹, О.І. Дячук², Р.І. Янчій¹

¹Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, Київ;

²Івано-Франківський національний медичний університет; e-mail: strutvlad@gmail.com

Порушення скоротливої функції міометрія матки ссавців при ендотоксемії ускладнює репродуктивну здатність організму. Метою нашої роботи було дослідження ефектів активації АТФ-чувливих калієвих (K_{ATP}) каналів флокаліном на окситоциніндуковану скоротливу активність ізольованих препаратів міометрія матки щурів з експериментальною ендотоксемією. Всі тестування ізольованих, перфузованих при 37°C оксигенованим розчином Кребса, повздовжніх смужках рогів матки статевозрілих самиць щурів лінії Вістар здійснювали в ізометричному режимі. Ендотоксемію відтворювали внутрішньоочеревинною ін'єкцією ліпополісахариду у дозі 3 мг/кг за добу до експерименту. Активатор K_{ATP} -каналів флокалін додавали в перфузійний розчин в концентраціях 0,1, 1 і 10 мкмоль/л на тлі дії 0,1 мкмоль/л окситоцину. Показано, що у щурів з ендотоксемією скоротлива активність міометрія матки на дію окситоцину значно посилювалася. Водночас флокалін дозозалежно пригнічував надмірне підвищення скоротливої активності міометрія матки цих щурів. Зокрема, приріст амплітуди окситоциніндукованих скорочень при додаванні флокаліну у концентраціях 0,1, 1 і 10 мкмоль/л зменшувався на 50, 84 і 122% відповідно, а прискорення частоти скорочень – на 7, 18 і 47%. При цьому приріст базального тонусу при концентрації флокаліну 10 мкмоль/л знижувався на 53%. Таким чином, активація K_{ATP} -каналів флокаліном дозозалежно пригнічувала підвищення скоротливої активності міометрія матки щурів з експериментальною ліпополісахаридіндукованою ендотоксемією окситоцином, що може попереджувати порушення репродуктивної функції самиць. Вірогідно, що активація K_{ATP} -каналів у майбутньому матиме терапевтичну цінність щодо забезпечення нормалізації скоротливої функції матки при запальних процесах.

Ключові слова: міометрій матки; окситоцин; АТФ-чутливі калієві канали; скоротлива активність; ліпополісахарид; ендотоксемія; стрес.

ВСТУП

Фізіологічний стан скоротливої функції гладких м'язів міометрія матки ссавців є однією із умов для забезпечення репродуктивної здатності організму. Адже її зсув у бік гіпер- чи гіпоактивності може бути причиною порушення репродуктивної функції самиць, імплантації зародків у міометрії матки, перебігу вагітності та родової активності. Важливим регулятором фізіологічної скоротливої здатності матки є окситоцин, який

відіграє вирішальну роль у стимулюванні скорочень матки під час пологів [1, 2]. Водночас чутливість міометрія матки до окситоцину опосередковується експресією рецепторів до нього, яка змінюється протягом вагітності і регулюється розтягуванням матки плодом, стероїдними гормонами, запаленням матки та іншими факторами [1–3]. Підвищення чутливості міометрія до окситоцину під час пологів є ключовим фактором для їх фізіологічного початку та перебігу. Іншим фізіологічним

ендогенним регулятором перебігу вагітності і пологів у самиць є система АТФ-чутливих калієвих (K_{ATP}) каналів клітинних мембран. Їх активація призводить до гіперполяризації, зменшення вмісту цитоплазматичного кальцію і здатності запобігати небажаному під час вагітності посиленню скоротливої активності міометрія, яке може мати патологічні наслідки: зокрема, порушення нidaції зиготи та перебігу вагітності [4, 5]. Збільшення експресії K_{ATP} -каналів під час вагітності є фізіологічним стримуючим механізм цих порушень. З іншого боку, у тканині матки під час пологів гальмується експресія цих каналів, що зменшує потенціал дії стимуляторів скоротливої активності міометрія, зокрема окситоцину [6–8]. Одним із індукторів порушень фізіологічної функції матки є запальні процеси, що спричиняються здебільшого бактеріями та ендотоксинами – ліпополісахаридами, котрі утворюються при руйнуванні оболонок грамнегативних бактерій [9]. У попередніх дослідженнях нами було показано значне підвищення окситоциніндукованої скоротливої активності смужок міометрія матки у щурів з експериментальною ендотоксемією, що була викликана внутрішньоочеревинним введенням ліпополісахариду [10]. З іншого боку, ми спостерігали безпосередній вплив ліпополісахариду на скоротливу активність смужок міометрія матки самиць щурів за умов *ex vivo* [11].

Метою нашої роботи було дослідження ефектів активації K_{ATP} -каналів флокаліном на окситоциніндуковану скоротливу активність ізольованих препаратів міометрія матки щурів з експериментальною ендотоксемією.

МЕТОДИКА

Досліди проводили на ізольованих, перфузованих при 37°C оксигенованим нормальним розчином Кребса, повздовжніх смужках рогів матки зі збереженням ендометрієм довжиною 5–7 мм і шириною 2–3 мм статевозрілих самиць щурів лінії Вістар масою 220–250 г

і віком 6 міс. Усі тестування здійснювали в ізометричному режимі при початковій заданій напруженості 3 мН. Температуру розчинів у експериментальній камері (37°C з точністю до $\pm 0,5^\circ\text{C}$) підтримували за допомогою автоматичного термостата KISS 208B («Huber», Німеччина). Розчин Кребса насичували киснем за допомогою газової суміші (95% O_2 і 5% CO_2). Смужки, закріплені в експериментальній камері, перед вимірюванням витримували протягом 60 хв у нормальному розчині Кребса такого складу (ммоль/л): NaCl – 120,4; KCl – 5,9; NaHCO_3 – 15,5; NaH_2PO_4 – 1,2; MgCl_2 – 1,2; CaCl_2 – 2,5; глюкоза – 11,5; pH 7,4. Тварин ($n = 18$) порівно рандомізовано розподілили на дві групи, контрольну та дослідну (з ендотоксимією). Тваринам дослідної групи внутрішньоочеревинно вводили ліпополісахарид («Sigma-Aldrich», США) у дозі 3 мг/кг за добу до експерименту. Активатор K_{ATP} -каналів флокалін додавали в перфузійний розчин у концентраціях 0,1, 1 і 10 мкмоль/л на тлі дії 0,1 мкмоль/л окситоцину (ТОВ «Біолік Фарма», Україна). Тварин утримували у віварії Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України в середовищі з нейтральною температурою ($22 \pm 2^\circ\text{C}$) та природним циклом день–ніч, вільним доступом до води та регулярним годуванням. Усі маніпуляції з тваринами проведено відповідно до Міжнародних принципів Європейської конвенції (Страсбург, 1986), Директиви Європейського Парламенту та Ради 2010/63/EU про захист тварин, які використовуються в наукових цілях (від 22 вересня 2010 р.), та схвалені Комітетом з біомедичної етики Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України (протокол № 3/23 від 1.11.2023 р.).

Отримані результати обробляли методом варіаційної статистики за допомогою комп'ютерних програм «Excel 2000» і Origin 7.0 («Microcall Inc.», США). Тест Шапіро-Уїлка використовували для аналізу нормальності розподілу. Порівняння між групами прово-

дили однобічним дисперсійним аналізом one-way ANOVA з допоміжним тестом Тьюкі HSD. Значення $P < 0,05$ розглядали як достовірні. Результати виражали як $M \pm SEM$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Приріст амплітуди скорочень ізольованих смужок міометрія шурів з ендотоксемією у відповідь на дію окситоцину у концентрації 0,1 мкмоль/л збільшувався на 81,2% ($P < 0,02$; рис. 1, а). Активація K_{ATP} -каналів при додаванні в перфузійний розчин флокаліну в концентраціях 0,1 і 1 мкмоль/л значно зменшувала приріст амплітуди окситоциніндукованих скорочень ізольованих смужок міометрія, а підвищення його концентрації до 10 мкмоль/л повністю скасовувало вплив окситоцину на амплітуду скорочень у тварин з ендотоксемією (див. рис. 1, а). Дія флокаліну на амплітуду окситоциніндукованих скорочень смужок міометрія мала дозозалежний характер. У концентраціях 0,1, 1 і 10 мкмоль/л він зменшував амплітуду скорочень на 50,2, 83,7 і 121,9% ($P < 0,05$ для всіх значень) відповідно (див. рис. 1, б).

Як засвідчили результати досліджень, на тлі дії ліпополісахариду у шурів з ендотоксемією посилюється вплив окситоцину на базальний тонус ізольованих смужок міометрія матки (рис. 2, а). Зокрема, при концентрації цього гормону 0,1 мкмоль/л він підвищувався у середньому на 14,8% ($P < 0,02$). На відміну від контрольних тварин, у шурів з ендотоксемією після введення окситоцину підвищення базального тонусу набувало пікових значень, з подальшим виходом на плато і поступовим зниженням (див. рис. 2, б). Додавання в перфузійний розчин флокаліну в концентраціях 0,1 і 1 мкмоль/л мало тенденцію до зниження базального тонусу на 20,5 і 32,3% відповідно. При збільшенні його концентрації до 10 мкмоль/л значення набували достовірності, відбувалося зниження на 52,7% (див. рис. 2, а).

Частота скорочень смужок міометрія шурів з ліпополісахаридіндукованою ендотоксемією достовірно не відрізнялася від такої у контрольних тварин. Додавання в перфузійний розчин окситоцину дозозалежно збільшувало цей показник, з максимальним збільшенням на 70,9% ($P < 0,002$) при концентрації окситоцину 0,1 мкмоль/л (див. рис. 3). Активація K_{ATP} -каналів дозозалежно зменшувала окситоциніндуковане збільшення частоти скорочень. Зокрема, флокалінів у концентрації 0,1, 1 і 10 мкмоль/л її зменшував на 7,1, 17,8 і 47,1% ($P < 0,002$) відповідно (див. рис. 3).

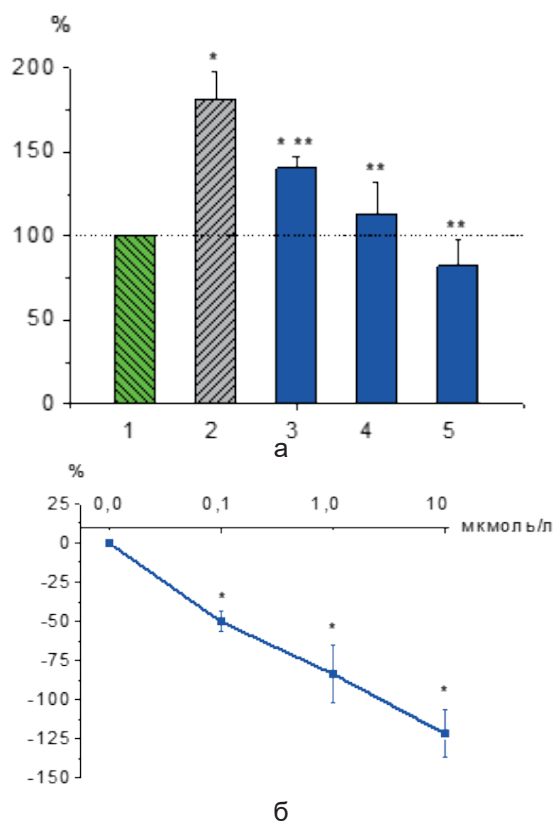


Рис. 1. Приріст амплітуди окситоциніндукованих (0,1 мкмоль/л окситоцину) скорочень ізольованих смужок міометрія матки шурів з ендотоксемією (а) та дозозалежність ефекту її зменшення за допомогою флокаліну (б): 1 – за 100% прийнято амплітуду спонтанних скорочень ізольованих смужок міометрія матки шурів з ендотоксемією (контроль); 2 – окситоцин; 3, 4 і 5 – флокалін у концентраціях 0,1, 1 і 10 мкмоль/л відповідно на тлі дії окситоцину. * $P < 0,05$ порівняно з контролем, ** $P < 0,05$ порівняно зі значеннями у тварин, яким вводили окситоцин

У регуляції сигнальної осі збудження–скорочення в міометрії матки задіяно цілу низку кальцієвих і калієвих іонних каналів, SCN-канали (потенціалкеровані Na^+ -канали) і канали витоку Na^+ , NALCN-канали (неселективні канали), катіонні канали, що активуються гіперполяризацією і натрієва помпа (Na^+, K^+ -АТФаза) [12]. Проте головним у процесах скорочення міометрія є вміст цитоплазматичного Ca^{2+} і Ca^{2+} -залежне фосфорилування міозину через сигнальний шлях: Ca^{2+} /комплекс Ca^{2+} -кальмодулін/кіназа

легкого ланцюга міозину/гідроліз АТФ/взаємодія з актином [13]. Зменшення вмісту цитоплазматичного Ca^{2+} і спорідненості кінази легкого ланцюга міозину до комплексу Ca^{2+} -кальмодулін є критичною ланкою для зниження скоротливої активності міометрія матки [14, 15]. Важливими в цих механізмах є сигнальні шляхи з залученням калієвих каналів, що змінюють мембранний потенціал у бік гіперполяризації, G-білків, циклічних АМФ (цАМФ) і ГМФ (цГМФ) та інших. Калієві канали відіграють вирішальну роль у регуляції критичного для збудливості міометрія потенціалу клітинної мембрани, а K_{ATP} -канал є одним із найпоширеніших калієвих каналів у міометрії матки [8]. Активація їх та SK-каналів (калієві канали малої провідності) зменшує вміст цитоплазматичного Ca^{2+} чи активує описані вище сигнальні шляхи через G-білки, цАМФ і цГМФ, та цАМФ-залежну протеїнкіназу А та цГМФ-залежну протеїнкіназу G, що зменшує скорочувальну здатність міометрія [4, 14, 16]. Більш детально ці сигнальні механізми описані в наших попередніх працях [11, 17].

Водночас за умов ендотоксемії регуляція

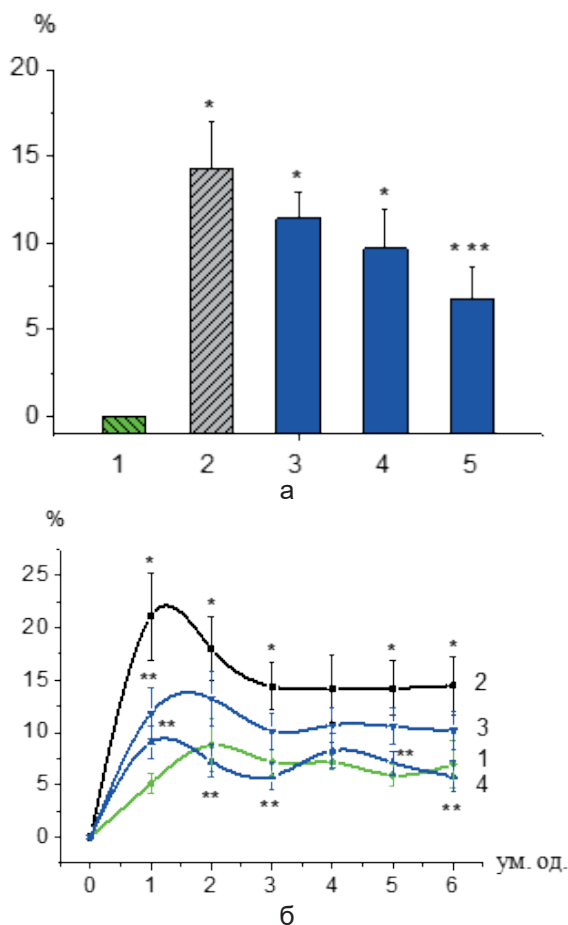


Рис. 2. Вплив флокаліну на окситоциніндукований приріст базального тону ізолюваних смужок міометрія матки щурів з експериментальною ендотоксемією (а) та зміни базального тону за перші 6 скорочень при введенні окситоцину чи флокаліну: 1 – контроль; 2 – окситоцин (0,1 мкмоль/л); 3, 4 і 5 – флокалін у концентраціях 0,1, 1 і 10 мкмоль/л відповідно на тлі дії окситоцину. * $P < 0,05$ порівняно з контролем, *** $P < 0,05$ порівняно зі значеннями у тварин, яким вводили окситоцин

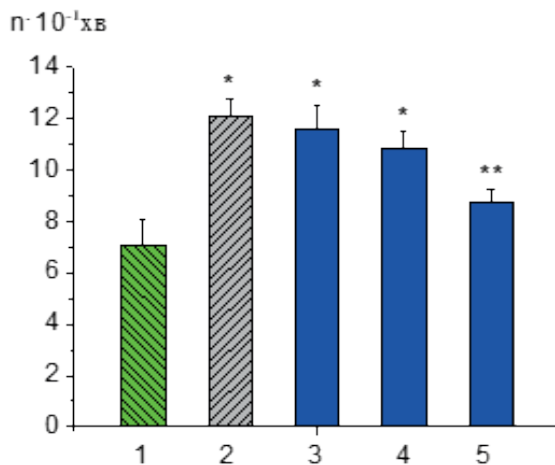


Рис. 3. Частота скорочень ізолюваних смужок міометрія матки щурів з ліпополісахаридіндукованою ендотоксемією в контролі (1), при дії 0,1 мкмоль/л окситоцину (2) та флокаліну (3, 4 і 5) в концентраціях 0,1, 1 і 10 мкмоль/л відповідно на тлі дії окситоцину. * $P < 0,05$ порівняно з контролем, ** $P < 0,05$ порівняно зі значеннями у тварин, яким вводили окситоцин

скорочувальної функції матки порушується. Запалення та ендотоксини впливають на продукцію ейкозаноїдів та інших медіаторів, які взаємодіють з клітинами міометрія та змінюють щільність і чутливість рецепторів, в т. ч. до окситоцину, та скоротливу активність матки [3]. Зокрема, норадреналін, що зменшує амплітуду, частоту скорочень та напруження міометрія матки, ще більше зменшував значення цих показників при запаленні внаслідок введення в роги матки суспензії *Escherichia coli* [18]. Ацетилхолін, який за фізіологічних умов збільшує напруження міометрія, частоту та амплітуду скорочень матки, при запаленні знижував її скорочувальну здатність через мускаринові рецептори MR2 і MR3, що полягало в зменшенні амплітуди скорочень. При ендотоксемії також змінюють свій вплив на скоротливу активність матки вазоактивний кишковий пептид (VIP), соматостатин, нейропептид Y, лейкотрієни C4 і D4 [18] тощо.

Разом зі зміною експресії білків і рецепторів, порушенням метаболічного сигналювання при ліпополісахаридіндукованій ендотоксемії значно ускладнює функціонування матки і порушує репродуктивну функцію ссавців посилення оксидативного стресу [9, 19]. Введення антиоксиданта глутатіону самицям щурів з ендотоксемією позитивно впливало на скоротливу активність міометрія матки [10]. Для зменшення шкідливої на функцію матки дії ендотоксинів, вагомою причиною застосування активаторів K_{ATP} -каналів є не лише зменшення вмісту цитоплазматичного Ca^{2+} і пригнічення надмірної окситоциндукованої скоротливої та кальційіндукованої метаболічної активності, а і пригнічення підвищеного окисного стресу [20, 21]. Адже активація K_{ATP} -каналів пригнічує механічну (скоротливу) роботу м'язових клітин, послаблює кальційзалежні метаболічні процеси і зменшує оксидативний і нітрозативний стрес [20, 22–24].

Таким чином, активація K_{ATP} -каналів флокаліном дозозалежно пригнічувала над-

мірне підвищення скоротливої активності міометрія матки щурів з експериментальною ліпополісахаридіндукованою ендотоксемією окситоцином, що може попереджувати порушення репродуктивної функції самиць. Вірогідно, що активація K_{ATP} -каналів у майбутньому матиме терапевтичну цінність щодо забезпечення нормалізації скоротливої функції матки при запальних процесах.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of co-authors of the article.

V.R. Strutynskiy¹, O.I. Diachuk², R.I. Yanchiy¹

ACTIVATION OF ATP-SENSITIVE POTASSIUM CHANNELS SUPPRESSES EXCESSIVE OXYTOCIN-INDUCED CONTRACTILE ACTIVITY IN RAT UTERINE MYOMETRIUM UNDER CONDITIONS OF ENDOTOXEMIA

¹Bogomolets Institute of Physiology, National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv;

²Ivano-Frankivsk National Medical University;
e-mail: strutvlad@gmail.com

Impairment of the contractile function of the myometrium in the uterus of mammals during endotoxemia hampers the organism's reproductive ability. Our work aimed to investigate the effects of activating ATP-sensitive potassium (K_{ATP}) channels with flocalin on oxytocin-induced contractile activity in isolated preparations of rat uterine myometrium under experimental endotoxemia. All testing of isolated longitudinal strips of the uterine horns from sexually mature female Wistar rats, perfused at 37°C with oxygenated Krebs solution, was conducted in isometric mode. Endotoxemia was replicated by intraperitoneal injection of lipopolysaccharide at a dose of 3 mg/kg the day before the experiment. The opener of K_{ATP} channels, flocalin, was added to the perfusion solution at concentrations of 0.1, 1, and 10 $\mu\text{mol/l}$, against the background of 0.1 $\mu\text{mol/l}$ oxytocin. It was shown that in rats with lipopolysaccharide-induced endotoxemia, oxytocin significantly increased the contractile activity of the uterine myometrium. At the same time, flocalin dose-dependently suppressed this excessive contractile response. Specifically, the increment in the amplitude of oxytocin-induced contractions with flocalin at concentrations of 0.1, 1, and 10 $\mu\text{mol/l}$ decreased by 50%, 84%, and 122%, respectively, and the acceleration of contraction frequency decreased by 7%, 18%, and 47%, respectively.

The oxytocin-induced increase in basal tone at 10 $\mu\text{mol/l}$ of flocalin was reduced by 53%. In summary, activation of K_{ATP} channels by flocalin dose-dependently suppressed the increase in contractile activity of the rat uterine myometrium caused by oxytocin in rats with experimental endotoxemia, which may prevent impaired reproductive function in females. Activation of K_{ATP} channels could potentially have therapeutic value in restoring uterine contractile function during inflammatory processes.

Key words: uterine myometrium; oxytocin; ATP-sensitive potassium channels; contractile activity; lipopolysaccharide; endotoxemia; stress.

REFERENCES

- Ross RG, Sathishkumar K, Naik AK, Bawankule DU, Sarkar SN, Mishra SK, Prakash VR. Mechanisms of lipopolysaccharide-induced changes in effects of contractile agonists on pregnant rat myometrium. *Am J Obstet Gynecol*. 2004 Feb;190(2):532-40.
- Yulia A, Johnson MR. Myometrial oxytocin receptor expression and intracellular pathways. *Minerva Ginecol*. 2014 Jun;66(3):267-80.
- Yin Z, Su J, Fei J, Li T, Li D, Cao Y, Khalil RA. Preserved oxytocin-induced myometrium contraction and sensitivity to progesterone inhibition following rat uterus thermal insult. Impact on fertility. *Biochem Pharmacol*. 2022 Oct;204:115244.
- Voitychuk OI, Strutynskiy RB, Yagupolskii LM, Tinker A, Moibenko OO, Shuba YM. Sarcolemmal cardiac K_{ATP} channels as a target for the cardioprotective effects of the fluorine-containing pinacidil analogue flocalin. *Br J Pharmacol*. 2011; 162(3):701-11.
- Hong SH, Kyeong KS, Kim CH, Kim YC, Choi W, Yoo RY, Kim HS, Park YJ, Ji IW, Jeong EH, Kim HS, Xu WX, Lee SJ. Regulation of myometrial contraction by ATP-sensitive potassium (K_{ATP}) channel via activation of SUR2B and Kir 6.2 in mouse. *J Vet Med Sci*. 2016 Aug 1;78(7):1153-9. doi: 10.1292/jvms.15-0700.
- Kim JY, Wu WH, Jun JH, Sohn J, Seo YS. Effects of corticotropin-releasing hormone on the expression of adenosine triphosphate-sensitive potassium channels (Kir6.1/SUR2B) in human term pregnant myometrium. *Obstet Gynecol Sci*. 2018 Jan;61(1):14-22. doi: 10.5468/ogs.2018.61.1.14.
- Curley M, Cairns MT, Friel AM, McMeel OM, Morrison JJ, Smith TJ. Expression of mRNA transcripts for ATP-sensitive potassium channels in human myometrium. *Mol Hum Reprod*. 2002 Oct;8(10):941-5. doi: 10.1093/molehr/8.10.941.
- Xu C, You X, Gao L, Zhang L, Hu R, Hui N, Olson DM, Ni X. Expression of ATP-sensitive potassium channels in human pregnant myometrium. *Reprod Biol Endocrinol*. 2011 Mar 21;9:35. doi: 10.1186/1477-7827-9-35.
- Lu D, Hu W, Tian T, Wang M, Zhou M, Wu C. The mechanism of lipopolysaccharide's effect on secretion of endometrial mucins in female mice during pregnancy. *Int J Mol Sci*. 2022 Sep 1;23(17):9972.
- Strutynskiy VR, Diachuk OI, Yanchiy RI. The effect of glutathione on oxytocin-induced contractile activity and basal tone of the rat uterine myometrium under conditions of endotoxemia. *Fiziol Zh*. 2025;71(2):77-83. doi:https://doi.org/10.15407/fz71.02.077
- Strutynskiy VR, Yanchiy RI. Effect of lipopolysaccharide on the contractility of the uterine myometrium of rats *ex vivo*. *Fiziol Zh*. 2025;71(4):38-45.
- Wray S, Arrowsmith S. Uterine excitability and ion channels and their changes with gestation and hormonal environment. *Annu Rev Physiol*. 2021 Feb 10;83:331-57. doi: 10.1146/annurev-physiol-032420-035509.
- Somlyo AP, Somlyo AV. Signal transduction and regulation in smooth muscle. *Nature*. 1994;372(6503):231-6.
- Malik M, Roh M, England SK. Uterine contractions in rodent models and humans. *Acta Physiol (Oxf)*. 2021 Apr;231(4):e13607. doi: 10.1111/apha.13607.
- Somlyo AP, Somlyo AV. From pharmacomechanical coupling to G-proteins and myosin phosphatase. *Acta Physiol Scand*. 1998;164(4):437-48.
- Strutynskiy RB. Protective properties of opening ATP-sensitive potassium channels. *Fiziol Zh*. 2019;65(3):73-85.
- Strutynskiy R, Strutynska N, Piven O, Mys L, Goshovska Y, Fedichkina R, Okhai I, Strutynskiy V, Dosenko V, Dobrzhyn P, Sagach V. Upregulation of ATP-sensitive potassium channels as a potential mechanism of cardioprotection and vasorelaxation under the action of pyridoxal-5-phosphate in old rats. *J Cardiovascul Pharmacol Ther*. 2023 Jan-Dec; 28: 10742484231213175.
- Jana B, Całka J. Role of beta-adrenergic receptor subtypes in pig uterus contractility with inflammation. *Sci Rep*. 2021 Jun 1;11(1):11512. doi: 10.1038/s41598-021-91184-5.
- Du Y, Zeng Y, Li S, Wang Z, Su C, Zhang S, Ren Y, Song T, Zhang M. Mild infection induced by low-dose LPS does not impair follicular development and is beneficial to pregnancy in mice. *Front Vet Sci*. 2023 Feb 23;9:1051433.
- Strutynskiy RB, Kotsiuruba AV, Rovenets' RA, Strutynska NA, Yagupolskii IuL, Sagach VF, Moibenko OO. Biochemical mechanisms of the cardioprotective effect of the K_{ATP} channels opener flocalin (medicinal form) in ischemia-reperfusion of myocardium. *Fiziol Zh*. 2013;59(4):16-27. https://doi.org/10.15407/fz59.04.016.
- Strutynskiy RB, Kotsiuruba AV, Neshcheret OP, Rovenets' RA, Moibenko OO. The changes of metabolism in myocardium at ischemia-reperfusion and activating of the ATP-sensitive potassium channels. *Fiziol Zh*. 2012;58(1):13-26. https://doi.org/10.15407/fz58.01.013. PMID: 22590734
- Strutynskiy RB, Rovenets' RA, Neshcheret OP, Tumanovs'ka LV, Boichuk TM, Dzhanuray BV, Moibenko OO. Effect of medical form of flocalin on the course of myocardial reperfusion injury. *Fiziol Zh*. 2011;57(1):55-65. PMID: 21516834
- Strutynskiy RB. The vasodilation effects of flocalin, a

-
- fluorine-containing K(ATP) channel opener. Fiziol Zh. 2010;56(4):59-65. <https://doi.org/10.15407/fz56.04.059> PMID: 20968038
24. Strutyns'kyi RB, Neshcheret OP, Tumanovs'ka LV, Ro-venets' RA, Moïbenko OO. Cardioprotective effects of flokalin in experiments *in vivo*: influence on hemodynamic and myocardial lesions in ischemia-reperfusion. Fiziol Zh. 2009;55(5):9-16. PMID: 20095379

*Матеріал надійшов
до редакції 21.07.2025*