

ФІЗІОЛОГІЯ ТВАРИН І ЛЮДИНИ

Науковий часопис Національного педагогічного університету імені М.П. Драгоманова.
Серія 20. Біологія. – 2016. – випуск 6. – С. 69 - 76

УДК 577.35+612.146

Струтинська Н.А.

НОВІ ПОТЕНЦІЙНІ АКТИВАТОРИ $K_{AT\Phi}$ КАНАЛІВ САРКОЛЕМАЛЬНИХ МЕМБРАН

Наведені результати експериментальних досліджень нових потенційних активаторів $K_{AT\Phi}$ каналів сарколемальних мембран та можливості їх практичного використання.

$K_{AT\Phi}$ канали, нові вітчизняні активатори, вазодилаторні ефекти, глібенкламід

Одним із нових сучасних підходів до профілактики та лікування серцево-судинних захворювань, які є головною причиною високої і всезростаючої смертності населення України [1], є створення нових лікарських засобів, в основі яких лежить активація АТФ-залежних калієвих ($K_{AT\Phi}$) каналів. Ці мембранні канали відіграють значну роль в регулюванні судинного тонуусу, є потужними кардіопротекторами, мембраностабілізаторами, проявляють антиоксидантні властивості і беруть участь в патогенезі серцево-судинних захворювань, що супроводжуються гіпоксією і ішемією тканин [2, 3, 4].

Як виявилось, відкривати $K_{AT\Phi}$ канали можливо і фармакологічним шляхом за допомогою активаторів цих каналів, а їх екзогенна активація призводить до реалізації потужних кардіопротекторних механізмів [5]. Зокрема, в експериментах з ішемією-реперфузією міокарда до зменшення розміру інфаркту міокарда на 40% [6, 7]. Проте, використання відомих активаторів $K_{AT\Phi}$ каналів в клініці може призвести до ускладнень, зокрема, порушення ритму серця і пригнічення продукції інсуліну [8]. Водночас, в терапевтичних цілях використовують не більше 10 лікарських засобів, діючу сполуку яких складають всього чотири активатори: міноксидил, діазоксид, нікорандил та пінацидил [9]. Все це стимулює розробку нових, більш специфічних активаторів $K_{AT\Phi}$ каналів. Сумісними зусиллями співробітників нашого Інституту (Р.Б. Струтинський, акад. О.О. Мойбенко) та ТОВ НВП “Укроргсинтез”, м. Київ, (М.О. Платонов, О.М. Бойко) було розроблено ряд нових сполук – потенційних активаторів згаданих каналів.

Метою роботи було визначення специфіки дії нових сполук щодо $K_{AT\Phi}$ каналів за допомогою тензометричних вимірювань вазодилаторних ефектів та специфічного блокатора вищезазначених каналів - глібенкламїду.

Матеріал і методика досліджень

Досліди проведені на ізольованих, перфузованих при температурі 37⁰ С нормальним розчином Кребса, кільцевих смужках аорти щурів вагою 0,18 - 0,2 кг. Ізольовані судинні кільця мали діаметр 2 мм, ширину 1,5 мм. Усі тестування проводили в ізометричному режимі при початково заданій напруженості, при якій вони генерували максимальну силу у відповідь на інфузію норадреналіну (10 мкмоль/л). Експериментальна камера термостатувалася за допомогою автоматичного термостата, що дозволяв підтримувати температуру розчину в камері 37⁰С з точністю до $\pm 0,5^{\circ}\text{C}$. Робочий розчин насичувався киснем за допомогою карбогена (газовою сумішшю 95% O₂ і 5% CO₂). Перед вимірюванням препарати, закріплені в експериментальній камері, витримувалися протягом 60 хв у нормальному розчині Кребса такого складу (в ммоль/л): NaCl-120.4; KCl-5.9; NaHCO₃-15.5; NaH₂PO₄-1.2; MgCl₂-1.2; CaCl₂-2.5; глюкоза-11.5. Дослідження вазодилаторних ефектів нових сполук проводили на фоні підвищеного тону аорти препаратів аорти, яке отримували за допомогою попереднього використання норадреналіну в дозі 1 мкмоль/л. Реактиви, що використовували для приготування перфузійних розчинів, а також норадреналін та глібенкламід були виробництва фірми «Sigma-Aldrich» (США). Нові сполуки, потенційні активатори калієвих каналів були виготовлені на базі ТОВ НВП «Укроргсинтез», м. Київ.

Вазодилаторні ефекти нових сполук вивчали в дозі 10 та 100 мкмоль/л при вихідному підвищенні судинного тону норадреналіном (1 мкмоль/л). З метою визначення участі в цих ефектах K_{ATP} каналів використовували специфічний блокатор вищезазначених структур – глібенкламід (10 мкмоль/л), який починали вводити в перфузуючий розчин за 5хв до дії можливих активаторів.

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

Результати дослідження та їх обговорення

По потужності дії на судинні смужки нові сполуки можна умовно поділити на дві групи. Речовини, що проявляли помірну вазодилаторну активність – розслаблення кільцевих препаратів аорти щурів до 21% за їх концентрації в перфузійній камері 100 мкмоль/л – мають 8 сполук. А саме, Z357007948, Z851154982, Z56762024, Z31232888, Z31197374, Z31153162, Z756371174 та Z649723638. До речовин, що проявляли досить потужну вазодилаторну активність в аналогічних експериментах (близько 40% і вище) слід віднести Z734043408, Z1269122570, Z45679561 та Z666664306. Сполука Z29415801 практично не змінювала напруження судинних смужок.

Відомо, що в судинних гладеньком'язових клітинах (СГМК) є декілька типів калієвих каналів, що беруть участь в регуляції судинного тону [10]. З метою ідентифікації механізму дії сполук щодо K_{ATP} каналів, в наступній серії експериментів був використаний специфічний інгібітор цих каналів – глібенкламід (Гбк) [11]. Діючи на K_{ATP} канали він блокує їх відкривання, зокрема за дії фармакологічних засобів. Отже, пригнічення вазодилаторних ефектів речовин Гбк є одним із тестів їх приналежності до відкривачів вищезазначених каналів [12].

Експериментально показано, що сполука Z357007948 в дозах 10 та 100 мкмоль/л зменшує напруження судинної стінки на $11,99 \pm 0,99$ (n=4) та $13,75\% \pm 5,22\%$ (n=4) відповідно (рис. 1 а). Гбк зменшує її ефекти на 28,95% (n=3). Незважаючи на відсутність достовірних змін між отриманими даними, є ймовірність того, що сполука Z357007948 може відкривати K_{ATP} канали.

Вазодилаторні ефекти Z851154982 за аналогічних доз складають $0,55 \pm 0,11$ (n=4) та $9,14\% \pm 2,43\%$ (n=4) відповідно (рис. 1 б). Гбк зменшує її вазодилаторні

ефекти практично повністю - на 86,6% (n=3, P<0,05), що свідчить про те, що ця сполука може бути активатором вищезазначених каналів. Проте, досить незначне розслаблення судинних смужок вказує на низьку спорідненість до $K_{ATФ}$ каналів СГМК. Цілком можливо, що вона може мати інші, крім помірного зниження судинного тонуусу кардіопротекторні властивості, що притаманні, як виявилось зовсім недавно, фармакологічним активаторам цих каналів. Зокрема, мембраностабілізуюча дія, пригнічення вільнорадикальних процесів, активності фосфоліпази A_2 , утворення патогенних в умовах ішемії ейкозаноїдів та інших. Адже відомо, що активатори $K_{ATФ}$ каналів можуть спричиняти кардіопротекторні ефекти в дозах, що не змінюють показники гемодинаміки [6, 13, 14].

Дослідження Z56762024 показало, що в дозах 10 та 100 мкмоль/л вона зменшує напруження судинної стінки на $10,04 \pm 2,22$ (n=4) та $13,76\% \pm 2,50\%$ (n=4) відповідно (рис. 1 в). Інгібітор $K_{ATФ}$ каналів Гбк попереджує ці ефекти на 77,54% (n=3, P<0,05), що може свідчити про її відношення до активаторів вищезазначених каналів.

Вазодилаторні властивості сполуки Z31232888 є аналогічними до таких у першої та попередньої. За використання доз 10 та 100 мкмоль/л кільцеві смужки аорти розслаблюються відповідно на $9,86 \pm 1,15$ (n=4, P<0,05) та $16,47\% \pm 1,70\%$ (n=4, P<0,05) (рис. 1 г). Проте, блокування вищезгаданих каналів не зменшує її судинорозширюючі ефекти (вони становлять $15,75\% \pm 0,72\%$ (n=3, P<0,05). Це може свідчити про низьку спорідненість сполуки Z31232888 до $K_{ATФ}$ каналів.

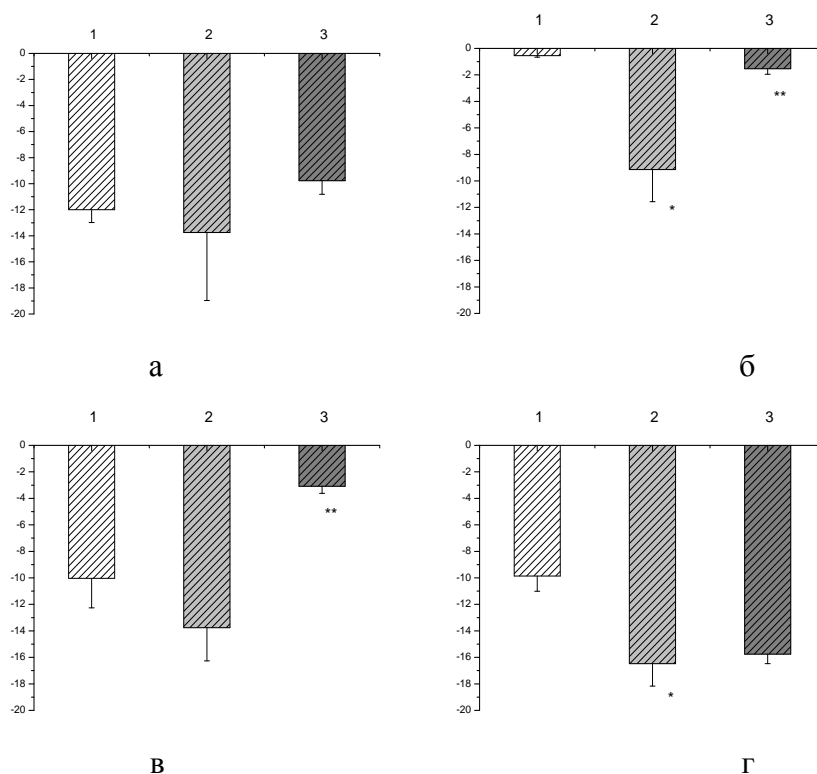


Рис. 1. Вазодилаторні ефекти сполук Z357007948 (а), Z851154982 (б), Z56762024 (в) та Z31232888 (г) без блокади $K_{ATФ}$ каналів (1 та 2) та за їх інгібування глібенкламідом (3), де 1 - 10 мкмоль/л сполуки, 2 - 100 мкмоль/л сполуки, 3 - 100 мкмоль/л сполуки на фоні дії глібенкламіду (10 мкмоль/л); *P<0,05 порівняно з дозою 10 мкмоль/л, **P<0,05 порівняно з вазодилаторним ефектом дози 100 мкмоль/л без інгібування $K_{ATФ}$ каналів.

Z31197374 має незначні судинні ефекти, що не змінюються за дії Гбк (рис. 2 а). Отже, її не можна вважати активатором $K_{ATФ}$ каналів сарколемальної мембрани.

За вищевказаних доз сполуки Z31153162 кільцеві смужки аорти розслаблюються на $4,71 \pm 1,45$ ($n=4$, $P<0,05$) та $20,74\% \pm 7,60\%$ ($n=4$, $P<0,05$) (рис. 2 б). Інгібування $K_{ATФ}$ каналів пригнічує їх на $65,38\%$ ($n=3$, $P<0,05$), що може свідчити про її відношення до активаторів вищезазначених каналів.

Подібні ефекти були отримані за дослідження сполуки Z756371174 (рис. 2 в). За доз 10 та 100 мкмоль/л кільцеві смужки аорти розслаблюються відповідно на $6,06 \pm 3,04$ ($n=4$, $P<0,05$) та $15,75\% \pm 1,98\%$ ($n=4$, $P<0,05$). За дії Гбк її вазодилаторний ефект (доза 100 мкмоль/л) становив всього $4,75 \pm 0,84$ ($n=3$, $P<0,05$), тобто відбувається пригнічення її дії на $69,84\%$ ($n=3$, $P<0,05$). Отже, Z756371174 можна вважати активатором вищезгаданих каналів.

Аналогічні результати показало дослідження сполуки Z649723638 (рис. 2 г). Вазодилаторні дозозалежні ефекти розслаблення препаратів аорти на $4,25 \pm 2,16$ ($n=4$, $P<0,05$) та $15,20\% \pm 2,96\%$ ($n=4$, $P<0,05$) доз 10 та 100 мкмоль/л відповідно, та практично повне пригнічення цих ефектів інгібітором $K_{ATФ}$ каналів.

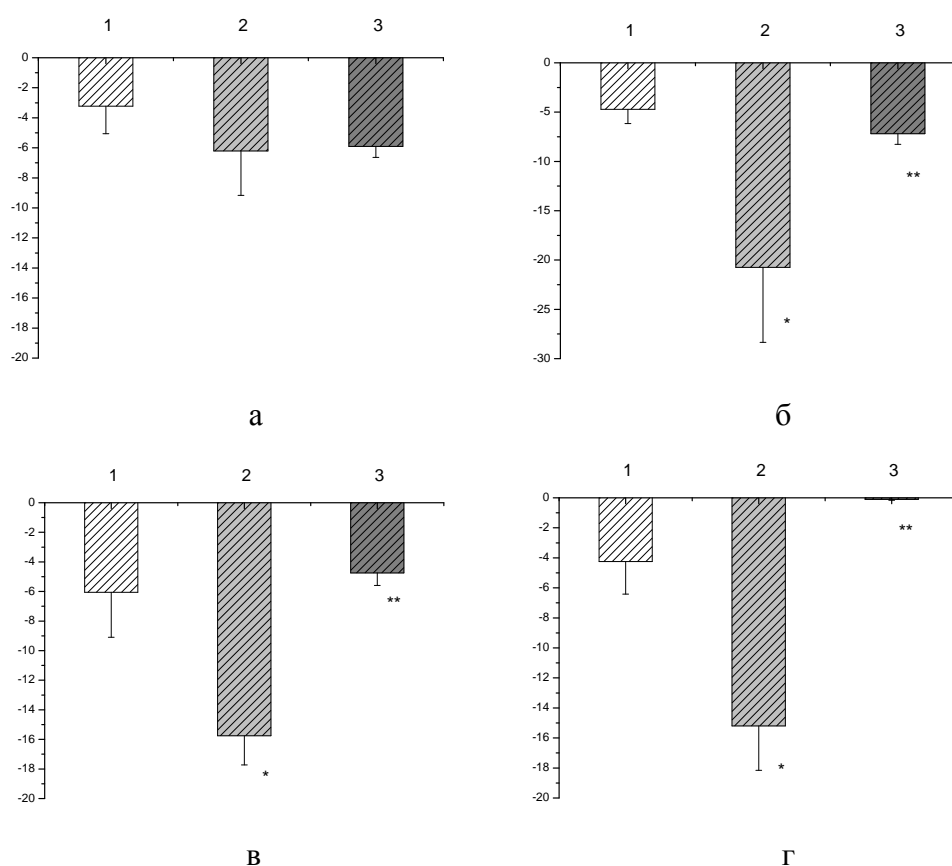


Рис. 2. Вазодилаторні ефекти сполуки Z31197374 (а), Z31153162 (б), Z756371174 (в) та Z649723638 (г) без блокади $K_{ATФ}$ каналів (1 та 2) та за їх інгібування глібенкламідом (3), де 1 - 10 мкмоль/л сполуки, 2 - 100 мкмоль/л сполуки, 3 - 100 мкмоль/л сполуки на фоні дії глібенкламїду (10 мкмоль/л); * $P<0,05$ порівняно з дозою 10 мкмоль/л, ** $P<0,05$ порівняно з вазодилаторним ефектом дози 100 мкмоль/л без інгібування $K_{ATФ}$ каналів.

Отже, аналіз експериментальних даних щодо вивчення властивостей нових сполук з помірними вазодилаторними ефектами дозволив виокремити п'ять речовин, які можна вважати фармакологічними активаторами $K_{ATФ}$ каналів. А саме, Z851154982, Z56762024, Z31153162, Z756371174 та Z649723638, ефекти яких пригнічуються інгібітором вищезазначених каналів на 86,6, 77,54, 65,38, 69,84 та 99,9% відповідно.

Дилататорні ефекти сполуки Z357007948 (з формулою $C_{16}H_{16}F_3N_3O_2$) зменшуються при інгібуванні K_{ATP} каналів на 28,95%, що вказує на можливе відношення сполуки до активаторів вищезгаданих каналів, проте їй притаманні ще якісь механізми дії, що потребує подальшого дослідження.

Блокатор K_{ATP} каналів Гбк не змінює судинні ефекти сполук Z31232888 та Z31197374, отже їх ефекти не пов'язані відкриванням вищезазначених мембранних структур. Слід зауважити, що вони мають схожу хімічну формулу - $C_{10}H_{10}N_2O_2S$ та $C_{11}H_{12}N_2O_2S$ відповідно, та дещо відрізняються по структурі від інших молекул.

Аналіз експериментальних даних чотирьох сполук, що проявляють суттєву вазодилаторну активність дозволив визначити ще три ймовірних активатора K_{ATP} каналів: Z734043408, Z1269122570 та Z45679561.

Зокрема, введення в перфузійний розчин сполуки Z734043408 в дозах 10 та 100 мкмоль/л викликало розслаблення кільцевих смужок аорти на $7,17 \pm 3,27$ ($n=4$, $P<0,05$) та $44,91\% \pm 5,53\%$ ($n=4$, $P<0,05$) відповідно (рис. 3 а). За інгібування K_{ATP} каналів вазодилаторний ефект сполуки становив $10,57 \pm 0,08$ ($n=4$, $P<0,05$), тобто Гбк пригнічує дію Z734043408 на 76,46 % ($n=3$, $P<0,05$), що може свідчити про відношення цієї речовини до активаторів вищезгаданих каналів.

Аналогічні результати були отримані при дослідженні сполук Z1269122570 та Z45679561 (рис. 3 б і рис. 4 а). Використання Z1269122570 в дозах 10 та 100 мкмоль/л розслаблювало кільцеві судинні смужки відповідно на $5,19 \pm 0,69$ ($n=4$, $P<0,05$) та $43,35\% \pm 4,47\%$ ($n=4$, $P<0,05$), (рис. 3 б). За інгібування K_{ATP} каналів вазодилаторний ефект знижувався до $26,07 \pm 2,09$ ($n=4$, $P<0,05$), тобто Гбк пригнічує її дію на 39,86 % ($n=3$, $P<0,05$), що може свідчити про відношення цієї речовини до активаторів вищезгаданих каналів.

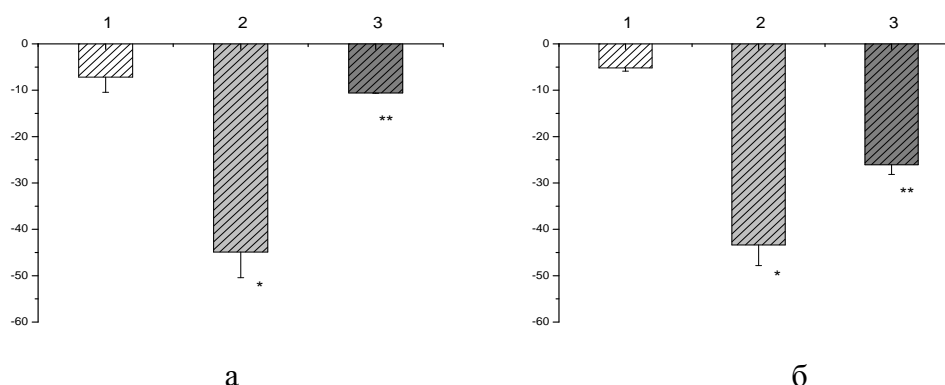


Рис. 3. Вазодилаторні ефекти сполук Z734043408 (а) і Z1269122570 без блокади K_{ATP} каналів (1 та 2) та за їх інгібування глібенкламідом (3), де 1 - 10 мкмоль/л сполуки, 2 - 100 мкмоль/л сполуки, 3 - 100 мкмоль/л сполуки на фоні дії глібенкламідом (10 мкмоль/л); * $P<0,05$ порівняно з дозою 10 мкмоль/л, ** $P<0,05$ порівняно з вазодилаторним ефектом дози 100 мкмоль/л без інгібування K_{ATP} каналів

Сполука Z45679561 в дозах 10 та 100 мкмоль/л розслаблювала кільцеві судинні смужки відповідно на $8,88 \pm 2,66$ ($n=4$, $P<0,05$) та $42,02\% \pm 4,54\%$ ($n=4$, $P<0,05$), (рис. 4 а). За інгібування K_{ATP} каналів її вазодилаторний ефект становив $18,75 \pm 1,47$ ($n=4$, $P<0,05$), тобто відбувалось пригнічення її дії на 55,38 % ($n=3$, $P<0,05$), що дозволяє її вважати активатором вищезгаданих каналів сарколемальної мембрани ГМК.

Дослідження вазодилаторних ефектів сполуки Z666664306 (з формулою $C_{11}H_{10}F_2N_2O_3$) показало, що її ефекти також мають дозозалежний характер. За доз в перфузійній камері 10 та 100 мкмоль/л кільцеві смужки аорти розслаблюються

відповідно на $8,63 \pm 1,94$ ($n=4$, $P<0,05$) та $39,66\% \pm 7,40\%$ ($n=4$, $P<0,05$) (рис. 4 б). Проте, інгібування K_{ATP} каналів достовірно не зменшує вазодилаторні ефекти цієї сполуки - вони становлять $35,52\% \pm 2,82\%$ ($n=3$, $P<0,05$). Це може свідчити про відсутність спорідненості сполуки Z666664306 до SUR2 субодиниць K_{ATP} каналів ГМК судин. Проте, досить суттєве зниження напруження судинного м'яза вказує на потужні вазодилаторні ефекти цієї сполуки та потребує подальших досліджень для в'яснення природи цих ефектів.

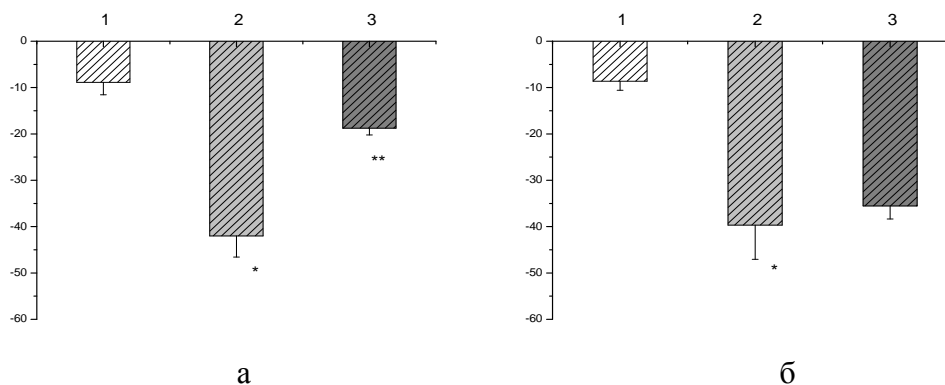


Рис. 4. Вазодилаторні ефекти сполук Z45679561(в) та Z666664306 (г) без блокади K_{ATP} каналів (1 та 2) та за їх інгібування глібенкламідом (3), де 1 - 10 мкмоль/л сполуки, 2 - 100 мкмоль/л сполуки, 3 - 100 мкмоль/л сполуки на фоні дії глібенкламїду (10 мкмоль/л); * $P<0,05$ порівняно з дозою 10 мкмоль/л, ** $P<0,05$ порівняно з вазодилаторним ефектом дози 100 мкмоль/л без інгібування K_{ATP} каналів

Отже, з тринадцяти нових синтезованих сполук, що вважались потенційними активаторами K_{ATP} каналів, спорідненість до вищезазначених каналів сарколемальної мембрани ГМК судин виявили 8 сполук, три з яких вирізняються суттєвою вазодилаторною дією (таблиця).

Таблиця

Нові сполуки, що проявляють властивості фармакологічних активаторів K_{ATP} каналів сарколемальних мембран.

№	Код сполуки	Формула сполуки	Молекулярна вага сполуки	Вазодилаторний ефект в дозі 100 мкмоль/л (в %)	Пригнічення дилаторних ефектів (в %)
<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>	<i>6</i>
1	Z851154982	$C_{19}H_{26}N_2O_3$	330,42	9,14	86,6
2	Z56762024	$C_7H_7ClN_2O_2S$	218,66	13,76	77,54
3	Z31153162	$C_{13}H_{13}F_3N_2O_2S$	318,31	20,74	65,38
4	Z756371174	$C_7H_6N_2O_2S$	182,19	15,75	69,84
5	Z649723638	$C_{17}H_{20}F_4N_2O_3$	376,34	15,20	99,9
6	Z734043408	$C_8H_7BrN_2O_2S$	275,12	44,91	76,46
7	Z1269122570	$C_8H_7ClN_2O_2S$	230,67	43,35	39,86
8	Z45679561	$C_{12}H_{10}C_{12}N_2O_2S$	317,19	42,02	55,38

Висновки

1. Серед ряду нових синтезованих сполук, що вважались потенційними активаторами K_{ATP} каналів, спорідненість до вищезазначених каналів сарколемальної мембрани гладеньком'язових клітин судин виявили вісім сполук: Z851154982, Z56762024, Z31153162, Z756371174, Z649723638, Z734043408, Z1269122570, Z45679561. Серед них останні вирізняються суттєвою вазодилаторною дією, а саме розслаблюють кільцеві смужки аорти, що були попередньо скорочені норадреналіном, на 44,9, 43,4, та 42,0% відповідно.

2. Вазодилаторні ефекти сполуки Z357007948 за інгібування K_{ATP} каналів глібенкламідом були зменшеними на 28,95%, що вказує на можливе відношення цієї сполуки до активаторів вищезгаданих каналів та необхідність продовження досліджень.

3. Показано, що речовина Z666664306, яка вірогідно не є активатором вищезгаданих каналів, має потужні вазодилаторні ефекти та заслуговує на подальше дослідження.

Використана література:

1. Дудник С. Серцево-судинні захворювання в Україні: прогнози — невтішні / Світлана Дудник // Медична газета «Ваше здоров'я», Кардіологія, опубліковано 09.01.2015. – Режим доступу: www.vz.kiev.ua.
2. Barsukevich V. Distinct cardioprotective mechanisms of immediate, early and delayed ischaemic postconditioning / V. Barsukevich, M. Basalay, J. Sanchez [et al.] // *Basic. Res. Cardiol.* – 2015. – V. 110, № 1. – P. 452-462.
3. Rana A. Mechanisms involved in attenuated cardio-protective role of ischemic preconditioning in metabolic disorders / A. Rana, N. Goyal, A. Ahlawat, S. Jamwal, B. Reddy, S. Sharma // *Perfusion.* – 2015. – V. 30, № 2. – P. 94-105.
4. Струтинський Р. Флокалін - новий вітчизняний кардіопротектор / Р. Струтинський, М. Мохорт, Л. Ягупольський, О. Мойбенко // Вісник фармакології та фармацевції. – 2010. – № 3. – С. 44-56.
5. Wakahara N. Difference in the cardioprotective mechanisms between Ischemic preconditioning and pharmacological preconditioning by diazoxide in rat hearts / N. Wakahara, H. Katoh, Y. Yaguchi, A. Uehara, H. Satoh, H. Terada, Y. Fujise, Hayashi H. // *Circ. J.* – 2004. – Vol. 68. – P.156-162.
6. Das B. Cardiomyocyte mitochondrial K_{ATP} channels participate in the antiarrhythmic and antiinfarct effects of K_{ATP} activators during ischemia and reperfusion in an intact anesthetized rabbit model / B. Das, C. Sarkar // *Pol. J. Pharmacol.* – 2003. – V. 55, № 5. – P. 771-786.
7. Струтинський Р.Б. Моделювання промислового процесу виробництва препарату “Флокалін” та визначення його оптимально-ефективної дози для лікування захворювань серця / Р.Б. Струтинський, О.О. Мойбенко, В.А. Чебанов, М.Ю. Горобець // Наука та інновації. – 2013. – Т. 9, №1. – С. 55-63.
8. Bhatnagar A. Modulation of K_{ATP} channels to protect the ischemic myocardium: Clinical implications / A. Bhatnagar, R. Bolli // *Exp. Clin. Cardiol.* – 1999. – V. 4, №1. – P. 20–22.
9. Jahandir A. K_{ATP} channel therapeutics at the bedside / A. Jahandir, A. Terzic // *J. Mol. Cell. Cardiology.* – 2005. – V. 39. – P. 99-112.
10. Nelson M.T. Physiological roles and properties of potassium channels in arterial muscle / M.T. Nelson, J.M. Quayle // *Am. J. Physiol. (Cell Physiol. 37).* – 1995. – V. 268. – P. C799-C822.
11. Quayle J.M. Pharmacology of ATP-sensitive K^+ currents in smooth muscle cells from rabbit mesenteric artery / J.M. Quayle, A.D. Bonev, J.E. Brayden, M.T. Nelson // *Am. J.*

- Physiol. – 1995. – V. 269. – P. C.1112-C.1118.
12. Quayle J.M. ATP-sensitive and inwardly rectifying potassium channels in smooth muscle / J.M. Quayle, M.T. Nelson, N.B. Standen // *Physiol. Rev.* – 1997. – V. 77, № 4. – P. 1165-1232.
 13. Струтинський Р.Б. Механізми кардіопротекторної дії вітчизняного активатора K_{ATP} каналів Флокаліну / Р.Б. Струтинський, Р.А. Ровенець, О.О. Мойбенко // *Таврический медико-биологический вестник.* – 2012. – Т.15, №3, ч.2. – С. 226-229.
 14. Strutynskiy R.B. Biochemical Mechanisms of Cardioprotective Action of the Drug Product Flocalin, ATP-Sensitive K^+ Channel Opener, in Myocardial Ischemia – Reperfusion / R.B. Strutynskiy, A.V. Kotsuruba, R.A. Rovenets, N.A. Strutynska, Yu.L. Yagupolskii, V.F. Sagach, O.O. Moibenko // *Int. J. Phys. Pathophys.* – 2014. – V. 5, № 3. – P. 231-244.

Н.А. Струтинская

НОВЫЕ ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ АКТИВАТОРЫ K_{ATP} КАНАЛОВ САРКОЛЕМАЛЬНЫХ МЕМБРАН

В последнее время значительное внимание исследователей привлекают K_{ATP} каналы. Их активация имеет мощное защитное значение, особенно при ишемии и гипоксии тканей. Как известно, открывать эти мембранные структуры, возможно, и фармакологическим путем, с помощью активаторов этих каналов. Целью этой работы было определение специфики действия новых соединений по отношению к активаторам K_{ATP} каналов. Для идентификации их механизма действия использовали специфический ингибитор этих каналов - глибенкламид. Показано, что среди ряда новых соединений восемь проявляют свойства активаторов K_{ATP} каналов сарколемальных мембран гладкомышечных клеток сосудов: Z851154982, Z56762024, Z31153162, Z756371174, Z649723638, Z734043408, Z1269122570 и Z45679561. Три последние отличаются существенным вазодилаторным действием.

N.A. Strutynska

NEW POTENTIAL OPENERS OF K_{ATP} CHANNEL CHANNELS SARCOLEMMAL MEMBRANES

At present, the great attention of the researchers is paid for ATP-sensitive potassium (K_{ATP}) channels. Their activation has powerful protective importance, particularly under hypoxia and ischemia of tissues. As you know, open membrane structure above, possibly by pharmacological, using openers of these channels. The aim of this work was to determine the specificity action of the new compounds for their relationship to K_{ATP} channel openers. To identify the mechanism of action of these substances used specific inhibitor of these channels - glibenclamide. Found that among a number of new compounds affinity for K_{ATP} channels of sarcolemmal membrane of vascular smooth muscle cells has eight compounds: Z851154982, Z56762024, Z31153162, Z756371174, Z649723638, Z734043408, Z1269122570 and Z45679561. The last three of which feature significant vasodilatation effects.

Надійшла 20.05. 2015 р.