УДК 576.385:577.352

**В. М. Осипенко, В. Є. Дегтяр,
В. Г. Найдьонов, Я. М. Шуба**

Блокування калієвих каналів HERG, експресованих в ооцитах Xenopus, антипсихотичними препаратами

Антипсихотические препараты галоперидол, пимозид и флуспирилен (нейролептики) могут вызывать значительное увеличение QT-интервала электрокардиограммы (ЭКГ) и полиморфные вентрикулярные аритмии. В данных экспериментах мы экспрессировали калиевый канал, кодированный геном человека HERG (Human Ether-a-go-go Related Gene), в ооцитах Xenopus и исследовали его чувствительность к нейролептикам. HERG-индуцированный калиевый ток по своим биофизическим свойствам был идентичен быстроактивирующемуся току задержанного выпрямления I_{Kr} мембраны кардиомиоцитов. Галоперидол, пимозид и флуспирилен блокируют калиевые каналы HERG в ооцитах Xenopus со значениями IC_{50} 1,36, 1,74 и 2,34 мкмоль/л соответственно. Блокирование имеет потенциалозависимый характер. Блок усиливается по мере открывания каналов с увеличением деполяризации, коррелируя с развитием активации. Галоперидол, пимозид и флуспирилен не оказывали существенного влияния на потенциалозависимость стационарной активации и инактивации. Предполагаемый механизм блокирования включает в себя связывание нейролептиков с открытым состоянием каналов. Наши результаты показывают, что блокада каналов HERG является аритмогенной стороной эффекта нейролептиков, т.е. блокирование калиевых каналов HERG может быть одним из факторов, индуцирующих аритмии.

Вступ

Тривалість потенціалу дії кардіоміоцитів визначається співвідношенням вхідних і вихідних струмів. Серед каналів, функціонуючих упродовж плато потенціалу дії (ПД), калієві канали беруть участь в реполяризації і завдяки цьому визначають тривалість ПД, якому відповідає QT-інтервал електрокардіограми [1, 21].

За фізіологічних умов декілька типів калієвих струмів задіяні в реполяризації серцевого ПД: транзієнтний вихідний струм (I_{to}), струм затриманого випрямлення, що складається з швидкої (I_{Kr}) та повільної (I_{Ks}) компонент, і струм аномального випрямлення (I_{K1}). Останній в основному відіграє роль у підтриманні потенціалу спокою близько рівноважного калієвого потенціалу, але також бере участь у заключній фазі реполяризації [16]. Недавно було доведено, що калієвий канал, який відповідає струму I_{Kr}, задіяному в ініціації реполяризації, кодується геном людини HERG (Human Ether-a-go-go Related Gene) [15].

Значного прогресу в дослідженні реполяризаційних механізмів у серці було досягнуто в останні роки при вивченні LQT-синдромів (Long QT-синдроми), що характеризуються подовженим QT-інтервалом ЕКГ та є

© В. М. Осипенко та ін.

причиною смертельно небезпечних аритмій [12]. Збільшення тривалості QT–інтервалу кардіограми може бути детермінованим генетично, або бути індукованим різноманітними препаратами внаслідок їх побічної дії (нейролептики, антидепресанти, антиаритміки, антигістаміни тощо) [13, 20, 22].

Мутації, що призводять до LQT-синдромів, були ідентифіковані в трьох генах, кожний з котрих кодує певний іонний канал [12]. Одним із цих трьох генів є HERG, що кодує калієвий канал затриманого випрямлення. Мутації гену HERG спричиняють зменшення компоненти калієвого струму I_{Kr}, що призводить до уповільнення реполяризації, збільшення тривалості ПД і, відповідно, подовження QT-інтервалу ЕКГ. Вищеназвані процеси є причиною виникнення аритмій [3, 4, 10].

Аналогічні ефекти виникають при застосуванні лікарських препаратів, які здатні блокувати I_{Kr} внаслідок їх побічної дії. Таким чином, генетично детерміновані і індуковані хеміотерапією LQT-синдроми реалізуються через дисфункцію [4, 10, 15], або блокування калієвих каналів затриманого випрямлення (HERG-I_{Kr}) різними речовинами [2, 13, 15, 16, 20, 22]. Відомо, що серед калієвих каналів кардіоміоцитів саме HERG є найбільш чутливим до блокуючої дії препаратів з багатьох терапевтичних груп: нейролептиків, антигістамінів, антиаритміків тощо [13, 20, 21].

У нашій роботі ми дослідили вплив галоперидолу, пімозиду та флуспірилену на HERG-індукований I_{Kr} в ооцитах *Xenopus Laevis*. Ці препарати — представники терапевтичної групи нейролептиків, які є антагоністами D_2 допамінових рецепторів і застосовуються для лікування психічних розладів [17]. Вивчення блокування калієвих каналів нейролептиками необхідне для подальшого розуміння механізмів виникнення аритмій, як побічних ефектів хіміотерапії та їх запобіганню.

Методика

HERG комплементарну РНК для інжекції в ооцити отримували *in vitro* за допомогою транскрипції з HERG кДНК у плазміді pSP64 [15], використовуючи mCAP — набір для кепування РНК (фірма «Stratagene», США), з наступною лініаризацією продукту експресії в EcoRL.

Частки яєчника наркотизованої жаби (0,1%-й розчин етиламінобензоату) видаляли оперативно, промивали в стерильному сольовому розчині OR-2 (ммоль/л): NaCl — 82,5, KCl — 2, $MgCl_2$ — 1, HEPES — 5, pH 7,5 (NaOH) [7], та розділяли на окремі фрагменти. Останні піддавали ферментативній обробці в розчині колагенази (2 мг/мл, тип 1 фірма «Sigma», США) в безкальцієвому розчині Барта протягом 90 хв при 20 °С з наступною відмивкою від ферменту. Непошкоджені ооцити 5—6-ї стадії розвитку відокремлювали та вивільняли з фолікулярної оболонки за допомогою пінцета і ножиць. Відібрані ооцити інкубували протягом 5—7 діб при 18—20 °С у розчині Барта (ммоль/л): NaCl — 88, KCl — 1, $NaHC0_3$ — 2,4, $Ca(NO_3)_2$ — 0,3, $CaCl_2$ — 0,41, $MgSO_4$ — 0,82, HEPES — 15, pH 7,4. Розчин Барта, що містив кальцій, доповнювали гентаміцином (100 мг/мл). Кожну добу проводили зміну розчинів і сортування клітин.

Для мікроін'єкцій мРНК використовували оригінальну установку з напівавтоматичною подачею дозованого об'єму РНК в нанолітровому діапа-

зоні в ооцити («Бібігон», Київ). У кожен ооцит вводили приблизно 50 нл водного розчину РНК у концентрації 1 мкг/мкл (об'єм ооцита дорівнює приблизно 60 нл). Електрофізіологічні експерименти проводили на четверту добу після ін'єкції мРНК в ооцити з використанням стандартної методики двохелектродної фіксації потенціалу. Потенціальний електрод мав опір 2—3 мОм, а струмовий — 0,5—1 мОм. Обидва мікроелектроди виготовляли зі скляних трубок і заповнювали 3 моль/л розчином KCl. Струми через калієві канали вимірювали у «безхлорному» розчині Рінгера (ммоль/л): NaOH — 96, KCl — 2, $MgCl_2$ — 1, $Ca(NO_3)_2$ — 1,8, HEPES — 10, pH 7,4 (метанесульфонова кислота) з метою усунення контамінації HERG-індукованої калієвої провідності ендогенними хлорними струмами ооцитів.

Базові розчини нейролептиків галоперидолу, пімозиду і флуспірилену (фірма «Sigma», США) в концентрації 30 ммоль/л готували в 100 % диметилсульфоксиду (ДМСО) і додавали в безхлорний розчин Рінгера в концентраціях 0,1, 1, 10, 30 мкмоль/л. Максимальна концентрація ДМСО в експериментальному розчині, який містив нейролептики, не перевищувала 0,1 %. Контрольні експерименти довели, що 0,15 %-й розчин ДМСО не мав значного впливу на HERG-індуковану калієву провідність. Експерименти проводили при кімнатній температурі.

Результати

Внаслідок інжекції в ооцити мРНК, кодуючої канали HERG, у них було отримано калієву провідність з раніше описаними активаційними та ректифікаційними властивостями [15, 18, 19]. Канали активувалися деполяризацією, але у зв'язку з більш швидкою інактивацією (С-тип) порівняно з активацією [20], амплітуда вихідних струмів упродовж деполяризаційних стимулів від −60 до +60 мВ з інкрементом 20 мВ була відносно мала, в той час як амплітуда «хвостових» струмів, отриманих при ступінчастій реполяризації до −40 мВ відразу після деполяризації, завдяки миттєвому виходу каналів з інактивації була значно більша і сягала 2 мкА (рис. 1). Амплітуда «хвостових» струмів відображає рівень активації каналів, досягнутий під час попередньої деполяризації, а експоненційний спад відповідає процесу їх повільної деактивації (див. рис. 1).

Нейролептики — галоперидол, пімозид і флуспірилен дозозалежно блокували струми упродовж деполяризаційного імпульсу, а великі «хвостові» струми — у відповідь на реполяризацію до −40 мВ (див. рис. 1). Ефективні концентраціїї всіх трьох препаратів знаходились в діапазоні 0,1—30 мкмоль/л. На рис. 2, *а* представлено пронормовані та усереднені вольтамперні характеристики (ВАХ) «хвостових» HERG-струмів (амплітуда «хвостового» струму залежно від деполяризуючого потенціалу) в контролі та при наявності 10 мкмоль/л галоперидолу, пімозиду або флуспірилену. Побудовані з цих ВАХ криві потенціалозалежності блоку доводять, що для всіх трьох препаратів він збільшується з ростом потенціалу деполяризації від −60 до +60 мВ (рис. 2, *с*). Відомо, що ВАХ «хвостових» струмів фактично відображають потенціалозалежність стаціонарної активації каналів, тому збільшення частки заблокованого струму з деполяризацією свідчить про те, що величина блоку корелює з рівнем активації, тобто галоперидол,

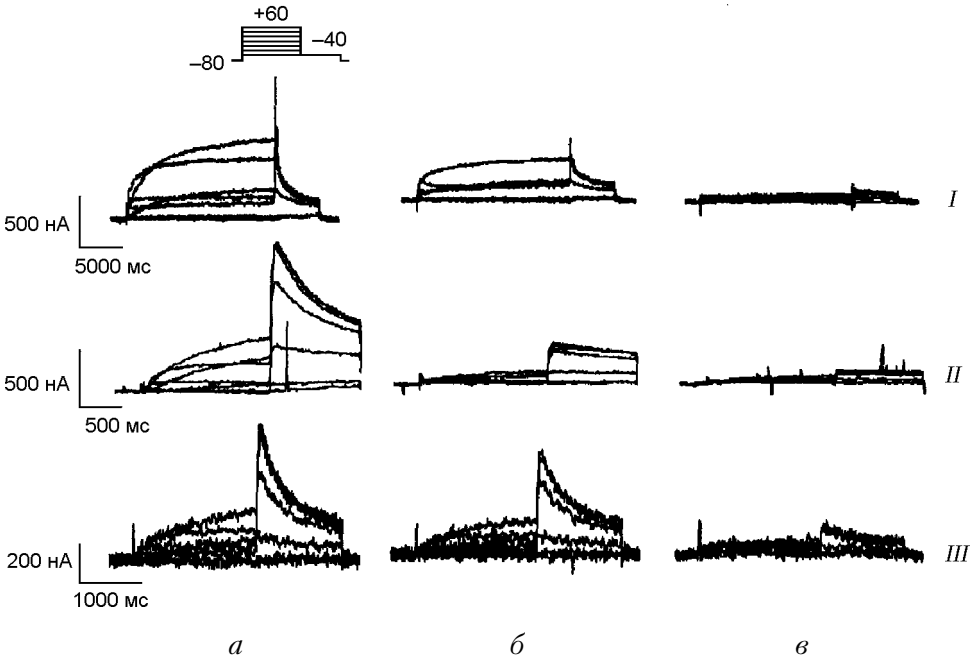

Рис. 1. Блокування HERG-індукованого струму нейролептиками. Ефект речовин представлено на прикладі трьох репрезентаційних ооцитів. Зліва направо — оригінальні струми у відповідь на «активаційний» протокол у контролі та за наявності: *I* — для галоперидолу, *II* — для пімозиду, *III* — для флуспірилену; *а* — контроль, *б* — 1 мкмоль/л, *в* — 10 мкмоль/л.

пімозид і флуспірилен переважно взаємодіють з відкритим станом каналу (open-channel block).

Апроксимація кривих стаціонарної активації HERG-каналів, побудованих на основі описаних ВАХ, рівнянням Больцмана $I/I_0 = 1/[1 + \exp((V - V_{1/2})/k)]$ (рис. 3), вказує на те, що під дією нейролептиків ні потенціал половинної активації — $V_{1/2}$, ні фактор крутизни — k, який залежить від величини ефективного заряду активаційних воротних часточок, істотно не змінюються, відповідно становлячи −4,8 ± 2 та 16 мВ ± 2,1 мВ у контролі, −10,2 ± 2,5 та 15,7 мВ ± 2,5 мВ — при наявності 10 мкмоль/л галоперидолу, −9,8 ± 1,8 та 14 мВ ± 1,7 мВ при наявності 10 мкмоль/л пімозиду та −9,3 ± 2 та 13,8 мВ ± 1,9 мВ при наявності 10 мкмоль/л флуспірилену.

Для оцінки участі інактивації в процесі блокування використовували імпульсний протокол з постійною кондиціонуючою деполяризацією до +55 мВ і змінним рівнем тестуючої реполяризації від −140 до +40 мВ з кроком 20 мВ (див. рис. 2, *в*). Оскільки характерною рисою HERG-каналів є набагато швидші переходи між рівнями інактивації порівняно з рівнями активації при зміні потенціалу [14], то амплітуда струму у відповідь на тестуючі реполяризації буде визначатися тільки величиною стаціонарної інактивації під час реполяризації та значенням електрохімічного потенціалу для іонів К (у початковий момент тестуючих реполяризацій ступінь активації через її повільний характер не встигне змінитися і незалежно від їх значення буде постійним, відповідним кондиціонуючій деполяризації). Нормовані й усереднені ВАХ, які описують амплітуди «хвостових» HERG-струмів залежно

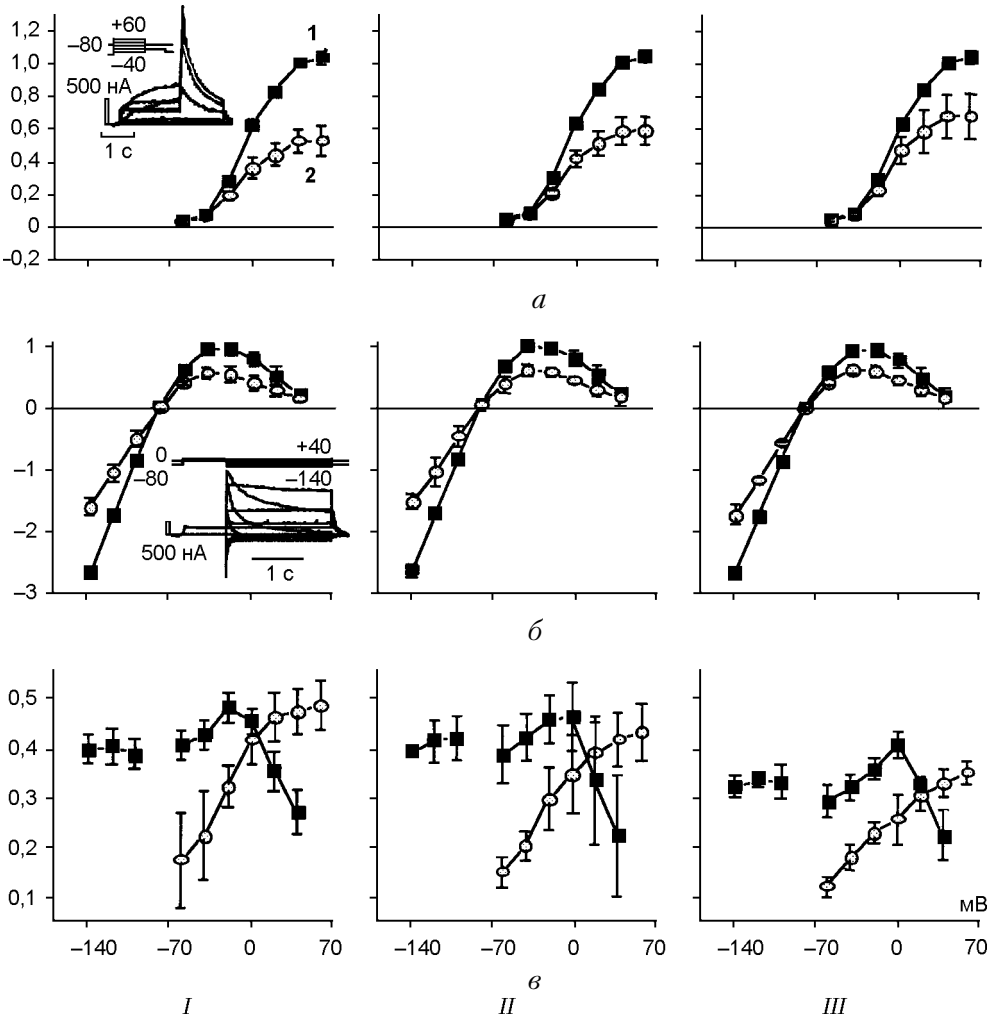

Рис. 2. Потенціалозалежності блокування HERG-індукованого струму нейролептиками. Для окремих речовин вольтамперні характеристики (ВАХ) і відповідні потенціалзалежності блоку подано по колонках: *I* — для галоперидолу, *II* — для пімозиду, *III* — для флуспірилену; *а* — порівняння пронормованих та усереднених ВАХ для струмів у відповідь на «активаційний» протокол, зображений на вставці (додаткові пояснення в тексті), у контролі (1) та за наявності 10 мкмоль/л речовин (2), *б* — те саме, що на *а* але з використанням «інактиваційного» протоколу (див. вставку, додаткові пояснення в тексті), *в* — потенціалозалежності блокування HERG-індукованого струму, побудовані на основі ВАХ, представлених на панелях а (2) та в (1).

від значення тестуючої реполяризації в контролі та за наявності 10 мкмоль/л галоперидолу, пімозиду та флуспірилену, представлені на рис. 2, *б*, а відповідні потенціалозалежності блокування — на рис. 2, *в*. Видно, що блок струмів трьома препаратами мало змінюється в діапазоні −140 — 0 мВ і починає спадати при потенціалах вищих ніж 0 мВ. Такий хід потенціалозалежності свідчить про те, що зміна ступеня інактивації HERG-каналів мало впливає на ефективність їх блоку нейролептиками і тільки при майже повністю інактивованому каналі блок зменшується. Таким чином, нейро-

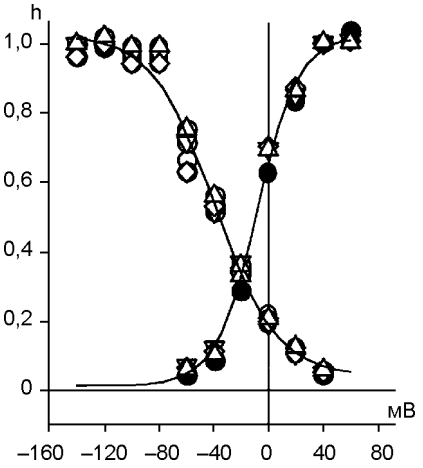

Рис. 3. Зведені криві стаціонарної активації та інактивації. Криві стаціонарної активації — темні символи та криві стаціонарної інактивації — світлі символи в контролі (кружечки) та за наявності 10 мкмоль/л речовин (трикутник — флуспірилен, ромбик — пімозид, перевернутий трикутник — галоперидол).

лептики сильніше взаємодіють із не- або слабоінактивованим каналом, тоді як сильна інактивація помітно зменшує взаємодію.

Для вияснення того, чи впливають нейролептики на потенціалозалежність стаціонарної інактивації, ми на основі ВАХ, представлених на рис. 2, за допомогою врахування змін струму в результаті зміни електрохімічного потенціалу для іонів К побудували криві стаціонарної інактивації HERG-індукованих струмів та провели їх апроксимацію рівнянням Больцмана (див. рис. 3). Стаціонарна інактивація при −140, −120, −100 мВ дорівнює одиниці (всі канали відкриті), на ВАХ відповідні розміри струму лягають на пряму (див. рис. 2, *б*), тобто струм, що проходить через канали при потенціалах −140, −120, −100 мВ змінюється відповідно до закону Ома. Інактивація визначається як відхилення кривої ВАХ «інактиваційного» протоколу від омічної залежності. Параметри стаціонарної інактивації $V_{1/2}$ та k у контролі та за наявності 10 мкмоль/л галоперидолу, пімозиду та флуспірилену становили −40,3 ± 4,9 та 24 ± 5, −40,1 ± 3 та 21 ± 2,9, −40,4 ± 5,2 та 24 ± 5,3, −37,7 ± 2,9 та 20,5 мВ ± 2,8 мВ відповідно. Як видно, істотних змін показників інактивації нейролептики не викликали, свідчачи про те, що блокування не відбувається внаслідок впливу на стаціонарну інактивацію HERG-каналів.

Для порівняння ефективності трьох нейролептиків у блокуванні HERG-каналів для кожного з них була побудована залежність доза—ефект (рис. 4). Їх будували за зменшенням амплітуди «хвостового» HERG-струму, що виникає при ступінчастій реполяризації від +20 до −55 мВ у відповідь на прикладання різних концентрацій галоперидолу, пімозиду та флуспірилену. Апроксимації концентраційних залежностей блоку функцією Хіла з константою кооперативності n = 1 (див. рис. 4):

$$A/A_{max} = (IC_{50})^n/((IC_{50})^n + [drug]^n) = 1/(1 + ([drug]/IC_{50})^n),$$

де $A = (I_0 - I_{drug})/I_0$ та $A_{max} = (I_0 - I_{max\,drug})/I_0$ блок при заданій концентрації речовин та максимальний блок (I_0, I_{drug}, $I_{max\,drug}$ — струми в контролі, при заданій і максимальній концентрації блокаторів), [drug] — концентрація блокатора, дозволили визначити концентрації половинного блокування — IC_{50} і рівень максимального блоку — A_{max} для всіх трьох нейролептиків. Виявилося, що за ефективністю блокування досліджувані речовини можна розташувати в такій послідовності: галоперидол (IC_{50} = 1,36 мкмоль/л, A = 78 %) > пімозид (IC_{50} = 1,74 мкмоль/л, A = 73 %) > флуспірилен (IC_{50} = 2,34 мкмоль/л, A = 57 %).

Обговорення

Досліджувані нейролептики є антагоністами D_{2-4} допамінових рецепторів і мають різну структуру [17]. Пімозид і флуспірилен похідні фенілбутилпіперидинів, а галоперидол — бутирофенону. Нейролептики, крім того, що вони є антагоністами допамінових рецепторів, можуть інгібувати різноманітні кальцієві канали: фенілбутилпіперидини найбільш активно взаємодіють з T- і L-типами кальцієвих каналів (IC_{50} у субмікромолярному діапазоні [5]) і меншою мірою активні відносно N- і T-типів каналів (IC_{50} у мікромолярному діапазоні [14]). Бутирофенони блокують кальцієві канали значно менше, ніж фенілбутилпіперидини (IC_{50} у межах десятих мікромоля [11, 14]), але вони також блокують натрієві та калієві канали [11]. Ці дані свідчать про те, що всі потенціалкеровані іонні канали мають рецептори для нейролептиків. Найбільш вірогідний механізм дії нейролептиків — це зв'язування з каналами у відкритому або інактивованому стані, але не в стані спокою.

Серед нейролептиків стосовно їх аритмогенної дії найбільш дослідженим є галоперидол. Кардіотоксичність нейролептиків, особливо галоперидолу, часто проявляється як подовження QT-інтервалу та ініціація аритмій [6, 8, 9]. Найбільш вірогідним механізмом для аритмогенного ефекту галоперидолу є високоафінна блокада HERG-калієвих каналів з IC_{50} 1 мкмоль/л внаслідок його зв'язування з каналом в активованому та, можливо, інактивованому стані [20].

У нашій роботі ми розширили коло нейролептиків, дія яких розглядається на HERG-канал, включивши додатково до галоперидолу фенілбутилпіперидини пімозид і флуспірилен. Ми показали, що блок каналів HERG всіма трьома агентами реалізується у одному і тому ж діапазоні концентрацій, з IC_{50} 1,36, 1,74 і 2,34 мкмоль/л і величинами максималь-

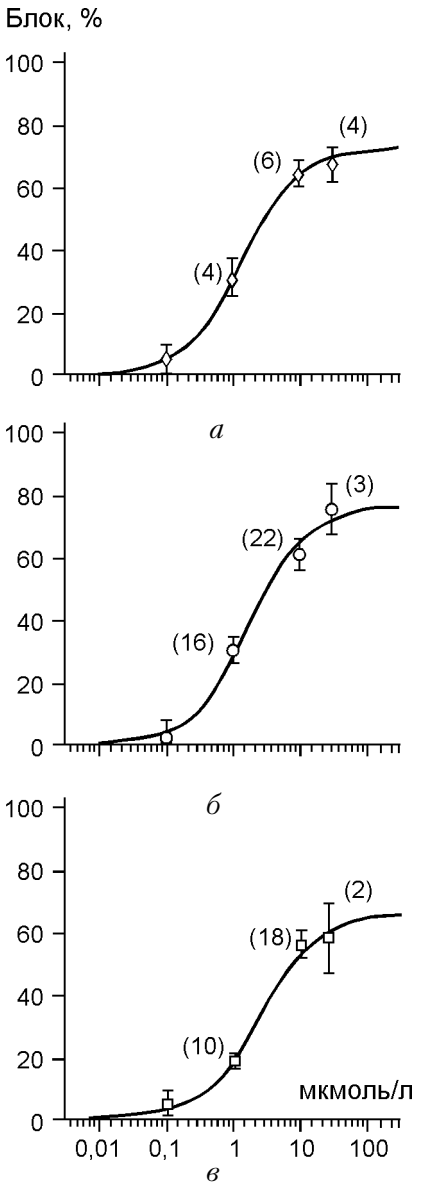

Рис. 4. Дозозалежність блокування HERG-індукованого струму нейролептиками: *а* — галоперидол, *б* — пімозид, *в* — флуспірилен. На кожному графіку точки відповідають середньому значенню блоку HERG-струму відповідною концентрацією нейролептика (кількість протестованих клітин вказано в дужках), а суцільні криві — апроксимації функцією Хіла, за якою визначалась ефективність блокування струму даною речовиною. Значення концентрації половинного блокування IC_{50} та максимального блоку подано в тексті.

ного блоку 78, 73 і 57 % для галоперидолу, пімозиду та флуспірилену відповідно. Три досліджувані речовини можна розташувати у такій послідовності за силою блокуючої дії: галоперидол ≥ пімозид > флуспірилен. Наші результати свідчать про те, що галоперидол, пімозид і флуспірилен блокують канали HERG переважно у відкритому стані, при сильній інактивації блок каналів зменшується. Взаємодія нейролептиків переважно з відкритим станом каналу HERG узгоджується з механізмом індукованої нейролептиками блокади інших типів потенціалкерованих каналів.

V. N. Osipenko, V. E. Degtiar, V. G. Naidionov, Y. M. Shuba

THE BLOCKADE OF HERG K^+ CHANNELS EXPRESSED IN *XENOPUS* OOCYTES BY NEUROLEPTIC AGENTS

We have investigated the effects of neuroleptic agents, haloperidol, pimozide and fluspirilen, that are used in clinics to treat psychiatric disorders, but reportedly have proarrhythmic side effects, on *HERG*-encoded K^+ channels responsible for the rapid component of cardiac dalayed rectifier K^+ current, I_{Kr}. All three agents blocked *HERG*-directed I_{Kr} in *Xenopus* oocytes in a voltage-dependent manner. The extent of the blockade increased with depolarization correlating with channels activation consistent with open-channel blocking mechanism. The IC_{50} values for the haloperidol-, pimozide- and fluspirilen-induced blockade of fully activated I_{Kr} were 1.36, 1.74 and 2.34 mcM respectively. Neuroleptics did not affect the *HERG* channels steady-state activation and inactivation properties. Thus, the blockade of *HERG* channels may underly proarrhythmic actions of neuroleptics resulting in a slowing down of the repolarization phase of cardiac action potential, and prolongation of the electrocardiographic QT interval.

A. A. Bogomoletz Institute of Physiology
National Academy of Sciences of Ukraine;

International Center of Molecular Physiology
National Academy of Sciences of Ukraine, Kiev

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. *Катцунг Б. Г.* Базисная и клиническая фармакология. СПб., 1998. — **Т. 1.** — С. 524-537.
2. *Busch A.E., Eigenberg B., Jurkievicz N.K. et al.* Blockade of HERG channels by the class III antiarrhythmic azimilide: mode of action // Brit. J. Pharmacol. — 1998. — **123**, № 1. — P. 23-30.
3. *Dausse E. A* mutation in HERG, associated with notched T-waves in long QT Syndrom // Mol. Cell. Cardiol. — 1996. — **28**. — P. 1609-1615.
4. *Deal K.K., England S.H., Michael M.* Tamkun Molecular physiology of cardiac potassium channels // Physiol. Rev. — 1996. — **76**, № 1. — P. 49-67.
5. *Enyert J.J., Biagi D.A., Mlinar B.* Preferential block of T-type calcium channels by neuroleptics in neural crest-derived rat and human C cell lines // Mol. Pharmacol. — 1992. — **42**. — P. 364-372.
6. *Fayer S.A.* Tosades de pointes ventricular tachyarrhythmia assotiated with haloperidol // J. Clin. Psychopharmacol. — 1986. — **6**. — P.375-376.
7. *Goldin A.L.* Maintenance of Xenopus Laevis and oocyte injection // Methods in Enzymology. — 1992. — **207**, chapter 15. — P. 266-279.

8. *Henderson R.S., Lane S., Henry J.A.* Life-threatening ventricular arrhytmia (torsades de pointes) after haloperidol overdose // Hum. Exp. Toxicol. — 1991. — **10**. — P. 482-484.
9. *Hunt N., Stern T.A.* The assotiation between intravenous haloperidol and torsades de pointes// Psychosomatics. — 1995. — **36**. — P. 541-549.
10. *Janse M.J., Wilde A.A.* Molecular mechanisms of arrhythmias // Rev. Port. Cardiol. — 1998. — **17**, suppl. 2. — P. 41-46.
11. *Ogata N., Yoahii M., Narachashi T.* Psychotropic drugs block voltage-gated ion channels in neuroblastoma cells//Brain Res. — 1989. — **476**. — P. 140-144.
12. *Roden D.M., Lazzara R.* Multiple mechanisms of long QT-Syndrome. Current knowledge, gaps and future directions. Special review // Circulation. — 1996. — **94**, № 8. — P.1996-2012.
13. *Roy M.L., Dumaine R.* HERG, a primary human ventricular target of the nonsedating antihistamin terfenadin // Circulation. — 1996. — **94**, № 4. — P. 817-823.
14. *Sah D.W.Y., Bean B.P.* Inhibition of P-type and N-type calcium channels by dopamine receptor antagonists // Mol. Pharmacol. — 1994. — **45**. — P. 84-92.
15. *Sanguinetti M.C., Jiang C., Curran M.E. et al.* A mechanistic link between an inherited and an acquired cardiac arrhytmia: HERG encodes the I_{kr} potassium channel // Cell.— 1995. — **81**. — P. 299-307.
16. *Sanguinetti M.C., Jurkiewic N.K.* Two components of cardiac delayed rectifier K+current: differential sensitivity to block by class III antiarrhitmic agents // j. Gen. Physiol. — 1998. — **96**. — P. 195-215.
17. *Seeman P., Lee T., Chau-Wang M. et al.* Antipsychotic drug doses and neuroleptic/ dopamine receptors// Nature. — 1976. — **261**. — P. 717-719.
18. *Shonherr R.R.* Molecular determinants for activation and inactivation of HERG, a human inward rectifier potassium channel // J. Physiol. (Lond.). — 1996. — **493**. — P.635-642.
19. *Smith P.L., Baukrowitz T., Yellen G.* The inward rectification mechanism of the HERG cardiac potassium channel // Nature. — 1996. — **379**. — P. 833-836.
20. *Suessbrich H., Schonherr R.R., Heinemann S.H. et.al.* The inhibitory effect of the antipsihotic drug haloperidol on HERG potassium channels expressed in Xenopus oocytes // Brit. J. of Pharm. — 1997. — **120**. — P. 968-974.
21. *Tagliatella M., Castaldo P., Pannaccione A. et al.* Human ether–a-go-go related gene (HERG) K+channels as pharmacological targets // Biochem. Pharmacology. — 1998.— **55**. — P.1741-1746.
22. *Woosley R.L.* Cardiac actions of ahtihistamins // Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. — 1996. — **36**. — P. 233-252.

Ін-т фізіології ім. О.О.Богомольця НАН України;

Міжнар. центр молек. фізіології НАН України, Київ

Матеріал надійшов до редакції 13.07.2000