

**Р. Б. Струтинський, О. О. Мойбенко, Л. М. Ягупольський,
М. Я. Юзьків, Л. І. Квочіна, А. М. Шиш**

Дослідження кардіопротекторних ефектів нового фтормісного активатора АТФ-залежних калієвих каналів

На ізолюваному серці морських свинок изучены эффекты нового отечественного фторсодержащего активатора АТФ-зависимых калиевых каналов — ПФ-10. Показано, что последний увеличивает сократимость сердечной мышцы и дозозависимо уменьшает сопротивление коронарных сосудов. Небольшие дозы ПФ-10 (1, 10 мкмоль/л) снижают спонтанные нарушения ритма деятельности сердца, тогда как увеличение дозы ПФ-10 до 0,1 ммоль/л приводит к возрастанию этих нарушений. Предварительная активация АТФ-зависимых калиевых каналов с помощью ПФ-10 вызывает кардиопротекторный эффект в опытах с ишемией и реперфузией миокарда, который подобен известному кардиопротекторному феномену ишемического preconditionирования.

Вступ

Останнім часом все більшу увагу дослідників привертає кардіопротекторний ефект ішемічного preconditionування — феномен зменшення некротичної ділянки міокарда при оклюзії коронарної артерії після кількох попередніх короткочасних періодів ішемії. Відомо, що кардіопротекторний ефект цього феномену відбувається вірогідно завдяки активуванню протеїнкінази С у кардіоміоцитах та наступного активування мітохондріальних і, можливо, сарколемальних АТФ-залежних калієвих каналів [3, 5, 6, 15, 17]. Також виявлено, що феномен preconditionування спрацьовує не лише при ішеміях, але і при гіпоксіях різного походження, і головну захисну роль тут знову таки можливо відіграє активування вказаних каналів [14]. Ці дані спонукали до розвитку нового напрямку в профілактиці та лікуванні хвороб серцево-судинної системи, особливо пов'язаних з ішемією та гіпоксією тканин. Виявилось, що ішемічне preconditionування можна імітувати застосуванням активаторів АТФ-залежних калієвих каналів, що отримало назву фармакологічного preconditionування [6]. Кардіопротекторні властивості активування цих каналів у кардіоміоцитах приписують їх здатності захищати клітину та мітохондрії від кальцієвого перенавантаження, зберігати та запасати АТФ, та можливо збільшувувати мітохондріальне дихання [3, 17].

Крім того, активатори АТФ-залежних калієвих каналів можуть використовуватись як гіпотензивні речовини при артеріальній гіпертензії [4, 12], а також як антиангінальні [9], антиішемічні [3,13] та антиаритмічні [4,7] препарати. Ці канали впливають на гемодинаміку, серцеві функції та скоротливість міокарда [2], контролюють секрецію інсуліну панкреатичними β-клітинами, регулюють судинний тонус і модулюють звільнення трансмітерів з нервових синапсів [1].

© Р. Б. Струтинський та ін.

Водночас, використання активаторів АТФ-залежних калієвих каналів у клініці є досить проблематичним, адже вони можуть зменшувати тривалість потенціалу дії та рефрактерний період у кардіоміоцитах, внаслідок чого можуть виникати аритмії: тахікардія та навіть фібриляція шлуночків; вони можуть перешкоджати звільненню інсуліну з інсулінсекреторних клітин, збільшувати звільнення катехоламінів і викликати досить сильну гіпотензію [3, 4, 8, 11, 18].

Усе це спонукає до пошуку нових, більш специфічних синтетичних активаторів АТФ-залежних калієвих каналів, що в різних тканинах неоднакові. Існують також сарколемальні і мітохондріальні канали, які відрізняються своєю позитивною та негативною дією при їх активуванні та блокуванні [5].

Метою нашої роботи було вивчення ефектів нового фтормісного активатора АТФ-залежних калієвих каналів — ПФ-10 (створеного співробітниками Інституту органічної хімії НАН України під керівництвом проф. Л. М. Ягупольського) — на опір коронарних судин і на скоротливу функцію серця, а також дослідження кардіопротекторних властивостей ПФ-10 при моделюванні гострої ішемії — реперфузії ізольованого серця морської свинки та їх порівняння з захисними ефектами ішемічного прекодиціювання.

Методика

Досліди проведено на серцях самців морської свинки масою 300—350 г у яких відтворювали ішемію—реперфузію (20 хв ішемії та наступні 40 хв реперфузії). Тварини анестезували уретаном (140—160 мг на 100 г маси) за 10 хв до вилучення серця. Грудну порожнину відкривали на рівні з'єднання ребер і грудини та видаляли серце, яке одразу поміщали в льодовий розчин Кребса—Хензелейта, котрий містив (ммоль/л): NaCl — 118,2, NaHCO₃ — 25, KCl — 4,8, MgSO₄ — 1,2, KH₂PO₄ — 1,2, CaCl₂ — 1,7; глюкози — 12. Швидкість перфузійного потоку контролювали перистальтичним насосом при підтриманні постійного об'єму перфузії в коронарних судинах (17,2 мл/хв ± 0,5 мл/хв). Розчин фільтрували та насичували газовою сумішшю 95 % O₂ і 5 % CO₂. Температуру системи підтримували на рівні 37 °С. Реєстрували такі показники: опір коронарних судин (показник їх функціональної активності), який оцінювали, спостерігаючи динаміку перфузійного тиску за умов постійної об'ємної швидкості перфузії (метод резистографії); зміну скоротливої діяльності, яку визначали за змінами тиску в латексному балончику, котрий вводили у лівий шлуночок, а також за першою похідною тиску в лівому шлуночку — dp/dt . Реєстрацію здійснювали за допомогою приладу Mingograf 34 (фірма «Elema», Швеція).

ПФ-10 та інший активатор АТФ-залежних калієвих каналів розчиняли в диметилацетаміді. Кінцева концентрація останнього в перфузуючому розчині не перевищувала 0,002 % і не впливала на функціональну діяльність серця.

Проведено чотири серії експериментів в яких ізольовані серця піддавали 20-хвилинній ішемії з наступною 40-хвилинною реперфузією. Перша серія — контрольна. В трьох інших серіях активували АТФ-залежні калієві канали. В II і III серіях в перфузуючий розчин протягом 5 хв подавали

активатори цих каналів — ПФ-10 (10 мкмоль/л) та левкромакалім (1 мкмоль/л) відповідно і потім створювали ішемію та реперфузію. У IV серії відтворювали кардіопротекторний феномен — ішемічне прекодиціювання — три 5-хвилинні періоди ішемії, в інтервалах між якими відбувалися 5-хвилинні реперфузії, і наступне створення довготривалої ішемії та реперфузії.

Кількість аритмій враховували на участках, де їх кількість протягом 1 хв була максимальною. Отримані результати обробляли методом варіаційної статистики з використанням критерію t Стьюдента. Значення $P < 0,05$ розглядали як статистично достовірні.

Результати та їх обговорення

У першій серії експериментів досліджено вплив нового фторвмісного активатора АТФ-залежних калієвих каналів ПФ-10 на опір коронарних судин і на скоротливу функцію лівого шлуночка серця. Виявлено, що ПФ-10 дозозалежно розслаблює коронарні судини серця при концентраціях 1–10 мкмоль/л (рис. 1). Максимальне розслаблення коронарних судин (на $22,87\% \pm 1,97\%$ від вихідного рівня, $n = 12$, $P < 0,001$) спостерігалось при концентрації ПФ-10 10 мкмоль/л у перфузуючому розчині. Як видно з рисунка, збільшення його концентрації до 0,1 ммоль/л не викликало подальшого зменшення коронарного судинного опору. Також було відмічено, що при всіх концентраціях ПФ-10 (1 мкмоль/л–0,1 ммоль/л) спостерігалось підвищення тиску в латексному балончику, введеному в лівий шлуночок серця, що відображало посилення серцевих скорочень на 5–10% від вихідного. Проте дозозалежної реакції в данному випадку не спостерігалось (див. рис. 1). Слід відзначити, що використання ПФ-10 (10 мкмоль/л) у випадках нестабільно працюючого серця, призводило до стабілізації скорочувальної активності ізольованого серця морської свинки. Відновлення коронарного опору та скоротливості міокарда лівого шлуночка серця до вихідного рівня після припинення подачі ПФ-10 (концентрації в межах від 1 мкмоль/л до 0,1 ммоль/л) становило близько 1 та 3–4 хв відповідно.

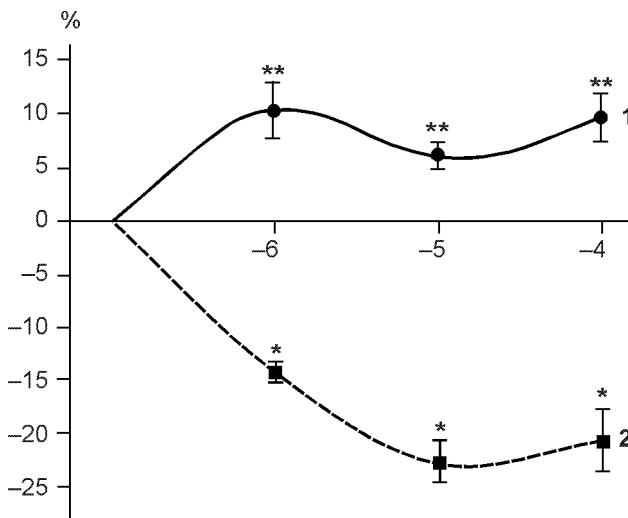


Рис. 1. Залежність сили скорочень міокарда лівого шлуночка (1) та опору коронарних судин (2) від діючої концентрації ПФ-10 (LgC, моль/л). * $P < 0,01$; ** $P < 0,03$.

Відомий активатор АТФ-залежних калієвих каналів — левкромакалім, в дозах 1 і 10 мкмоль/л також збільшував скоротливість міокарда лівого шлуночка та зменшував опір коронарних судин, у разі подовження перфузії більше як 1,5 хв при його концентрації в перфузійному розчині 10 мкмоль/л тиск у лівому шлуночку починав різко зменшуватись, а протягом наступних 1,5 хв серце взагалі зупинялося. Коронарний тиск при цьому був зменшений, але повністю не падав. Відновлення скоротливої діяльності серця спостерігалось за 0,5 хв після виключення подачі левкромакаліму. Ці результати підтвержують дані про те, що великі дози активаторів АТФ-залежних калієвих каналів настільки пригнічують потенціал дії кардіоміоцитів, що серцевий м'яз втрачає здатність збуджуватися [4].

При моделюванні 20 хв ішемії та наступної 40-хвилинної реперфузії ми одержали докази того, що передішемічне активування АТФ-залежних калієвих каналів за допомогою ПФ-10 спричиняє кардіопротекторний ефект. Час до повної зупинки серця від початку тотальної ішемії міокарда неістотно відрізнявся від контрольного у різних варіантах дослідів (табл. 1). Наразі потрібний для відновлення серцевих скорочень після тотальної ішемії з початку реперфузії, відрізнявся досить сильно. В контрольних дослідях серце відновлювало роботу тільки через 69 с після початку реперфузії, а в серії з ПФ-10 менше ніж за 15 с (що в 4,6 раза швидше ніж у контролі). За цим показником ПФ-10 був найбільш ефективним кардіопротекторним засобом серед вивчених нами препаратів. Аналогічний позитивний ефект ПФ-10 на функцію серця спостерігався і при розрахунках інших показників діяльності серця. Так, час, потрібний для відновлення скоротливої активності лівого шлуночка до передішемічного рівня після тотальної ішемії серця з початку реперфузії в контрольних дослідях становив 17 хв, а в експериментах з ПФ-10 — всього 6,6 хв, дещо коротшим було і відновлення вихідного рівня коронарного перфузійного тиску після тривалої ішемії порівняно з контрольними дослідями. Позитивні зміни показників діяльності серця, які відбувалися в дослідях з ішемією — реперфузією під впливом попереднього введення активатора калієвих каналів ПФ-10, були практично ідентичні тим, які відбувалися у разі ішемічного прекодиціювання (див. табл. 1). Це може свідчити про подібний кардіопротекторний потенціал обох факторів та можливо схожі механізми розвитку кардіопротекторної реакції. Деяким підтвердженням цього положення є результати про практично однаковий позитивний вплив ПФ-10 та ішемічного прекодиціювання на кількість екстрасистол під час ішемії — реперфузії. Під впливом ПФ-10 кількість екстрасистол зменшувалася в 5,6 раза, при ішемічному прекодиціюванні — в 4,3 раза, тоді як у разі використання іншого активатора — левкромакаліму — цей ефект був значно меншим (див. табл.1). Слід також зауважити, що в динаміці реперфузії саме ПФ-10 найбільшою мірою впливав на тонус коронарних судин. Якщо в контрольних дослідях за перші 10 хв реперфузії коронарний судинний опір дещо збільшувався (рис. 2), то в серії дослідів з ПФ-10 у той же час реакції спостерігалось суттєве розширення коронарних судин, за перші 5 хв — на 25,09 % \pm 1,32 % (n = 12; P < 0,001), на 10-й хвилині — майже на 9 %.

Таблиця 1. Результати експериментів у досліді з моделюванням ішемії—реперфузії ізольованого серця морської свинки

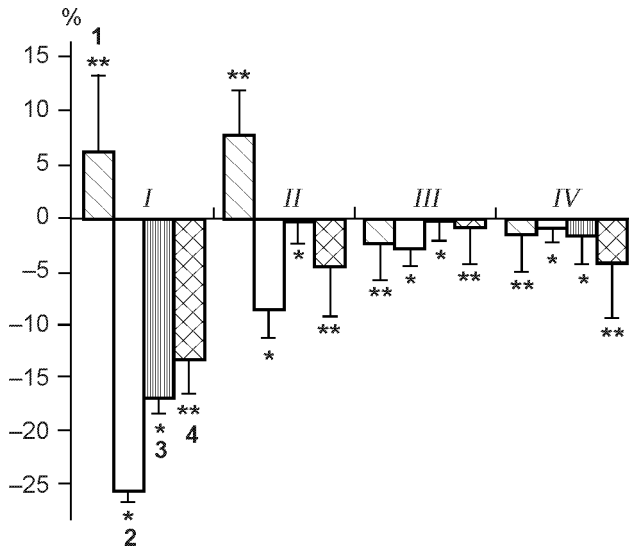
Умови експерименту	Час до повної зупинки серця з початку ішемії, хв	Час до початку скорочень з початку реперфузії, с	Час відновлення до передішемічного рівня тиску лівого шлуночка, хв	Час відновлення до передішемічного рівня коронарного тиску, хв	Кількість екстра-сistol за 1 хв
Контроль (I серія, n = 9)	2,975±0,15	69±21,14	17,15±4,44	13,75±1,27	23±1,22
ПФ-10 (II серія, n = 12)	2,55±0,29 P _{2,3} <0,05	14,82±0,8 P _{1,2} <0,001 P _{2,3} <0,001	6,6±1,8 P _{1,2} <0,05	11,06±1,25 P _{2,3} <0,05	4,11±1,03 P _{1,2} <0,001 P _{2,3} <0,005
Левкромакалім (III серія, n = 7)	3,925±0,3 P _{1,3} <0,05	22,75±1,89 P _{1,3} <0,05	6,84±1,82 P _{1,3} <0,05	7,125±0,52 P _{1,3} <0,01	12,5±2,75 P _{3,1} <0,05; P _{3,4} <0,05
Ішемічне прекодицювання (IV серія, n = 7)	2,45±0,73	16,5±2,53 P _{1,4} <0,05	5,4±1,12 P _{1,4} <0,05	11±1,58 P _{3,4} <0,05	5,33±1,45 P _{1,4} <0,005

Таблиця 2. Зміна опору (мм рт. ст.) коронарних судин ізольованого серця морської свинки при експериментальному моделюванні ішемії—реперфузії

Умови експерименту	Доішемічний рівень тиску	Реперфузія				
		5 хв	10 хв	15 хв	30 хв	40 хв
Контроль (I серія, n = 9)	73,85±5,37 (100±4,2)	78,45±8,77 (106,23±6,815)	79,45±5,47 (107,31±4,28)	72±4,6 (97,49±3,59)	72,6±5,03 (98,31±3,93)	68,35±6,05 (92,55±4,73)
ПФ-10 (II серія, n = 12)	72,33±1,91 (100±1,52)	54,18±1,65 (74,91±1,32)	66±3,41 (91,25±2,72)	70,22±2,52 (97,08±2,01)	71,22±2,35 (98,47±1,28)	71,55±2,17 (98,92±1,73)
Левкромакалім (III серія, n = 7)	78,5±3,28 (100±2,41)	65,175±3,35 (83,03±1,32)	78,5±3,28 (100±2,41)	78,5±3,28 (100±2,41)	77±4,12 (98,09±3,03)	77±4,12 (98,09±3,03)
Ішемічне прекодицювання (IV серія, n = 7)	71,42±3,69 (100±2,98)	62,05±4,2 (86,88±3,39)	68,06±5,69 (95,295±4,74)	70,89±4,85 (99,26±3,92)	68,26±7,04 (95,58±5,69)	68,4±6,68 (95,77±5,5)

Примітка. P_{1,2}<0,001; P_{1,3}<0,05; P_{1,4}<0,05; P_{2,3}<0,05; P_{2,4}<0,01 — на 5-й хвилині реперфузії, та P_{1,2}<0,01; P_{1,3}<0,05; P_{1,4}<0,05 на 10-й хвилині реперфузії. Дані в дужках у процентах.

Рис. 2. Зміна коронарного тиску під час реперфузії; за «0» прийнятий його доішемічний рівень: 1 — контроль, 2 — ПФ-10, 3 — левкромакалім, 4 — ішемічне прекодиціювання; I — 5 хв, II — 10 хв, III — 15 хв, IV — 30 хв.
* $P < 0,001$; ** $P < 0,005$.



Таким чином, наші результати свідчать про те, що новий фтормісний активатор АТФ-залежних калієвих каналів — ПФ-10 — має виражені кардіопротекторні властивості; він проявляє антиаритмічну

дію та стабілізує скорочувальну активність міокарда при початково нестабільно працюючому серці, значно покращує функцію ішемізованого серця в період його реперфузії, практично повністю імітуючи кардіопротекторний феномен відомого ішемічного прекодиціювання [10, 16].

Захисні ефекти нового активатора АТФ-залежних калієвих каналів виявляються за певних доз препарату. Вірогідно, що оптимальними дозами препарату слід вважати 1–10 мкмоль/л, коли виявляється дозозалежне розширення коронарних судин і збільшення скоротливої активності міокарда, але ще не проявляються проаритмічні властивості препарату, а навпаки — антиаритмічний ефект.

Дуже важливим є вибір оптимальних доз активаторів АТФ-залежних калієвих каналів з метою корекції ішемічних і реперфузійних порушень діяльності серця. Як виявилось позитивний чи негативний ефекти активаторів каналів великою мірою залежить від дози, а також від місця переважної дії активатора [4].

Слід зазначити, що вже в дозах 0,1 ммоль/л ПФ-10 може викликати поодинокі екстрасистоли, тоді як його коронародилаторний ефект дещо зменшувався. Інший активатор АТФ-залежних калієвих каналів — левкромакалім — ще в менших дозах (10 мкмоль/л) призводив до інгібування скоротливої активності міокарда. Така строга залежність позитивного та негативного ефектів від дози значною мірою зв'язана з тим, на які структури та типи АТФ-залежних калієвих каналів переважно діє даний активатор. Зазначені канали локалізуються в судинній стінці та в кардіоміоцитах, в сарколемі та в мітохондріях. З одного боку, активація цих каналів гладеньком'язових клітин та ендотеліоцитів спричинює компенсаторне розширення коронарних судин і збільшення кровопостачання серця, з іншого боку, активація АТФ-залежних калієвих каналів кардіоміоцитів може призводити до різних за характером ефектів залежно від типу каналу. Якщо позитивний характер активації мітохондріальних АТФ-залежних калієвих каналів не викликає сумніву у більшості дослідників тому, що призводить до активації процесів дихання через електронотранспортний ланцюжок, збе-

реження та запасання АТФ і зменшення перенавантаження Ca^{2+} [3, 5, 6, 17], то активація, особливо інтенсивна, сарколемальних АТФ-залежних калієвих каналів може спричинити негативні наслідки у зв'язку з різким зменшенням часу потенціалу дії та рефрактерного періоду, що може закінчитися порушеннями ритму і навіть фібриляцією шлуночків [3, 4, 11]. Отже, більшість дослідників протекторні властивості приписують АТФ-залежним калієвим каналам саме мітохондріального типу. Так, Vratnagar і Volli [3] вважають, що використання активаторів сарколемальних АТФ-залежних калієвих каналів у клініці є досить проблематичним, адже вони крім негативного впливу на потенціал дії кардіоміоцитів, перешкоджають звільненню інсуліну з панкреатичних β -клітин (що недопустимо при діабеті), можуть посилювати звільнення катехоламінів, викликати гіпотензію.

Хоч для визначення до якого типу відноситься новий фтормісний активатор АТФ-залежних калієвих каналів ПФ-10 потрібні додаткові дослідження, вже тепер можна припустити, що він, як і пінацедил (який був вихідною формою при синтезі ПФ-10) активує як сарколемальні, так і мітохондріальні АТФ-залежні калієві канали.

Висновки

1. На ізольованому серці морських свинок досліджено ефекти нового вітчизняного фтормісного активатора АТФ-залежних калієвих каналів — ПФ-10 за нормальних умов і при моделюванні гострої ішемії та наступної реперфузії.

2. Виявлено, що ПФ-10 у концентраціях 1–10 мкмоль/л дозозалежно зменшує опір коронарних судин, а при всіх вивчених концентраціях (1 мкмоль/л–0,1 ммоль/л) на 5–10 % посилює серцеві скорочення.

3. Новий активатор АТФ-залежних калієвих каналів ПФ-10 у концентраціях 1, 10 мкмоль/л проявляє антиаритмічну дію, значно покращує функцію ішемізованого серця в період його реперфузії, практично повністю імітуючи кардіопротекторний феномен ішемічного прекоондиціонування.

**R. B. Strutinskii, A. A. Moibenko, L. M. Yagupolskii, M. Ya. Yuzkiv,
L. I. Kvochina, A. Shish**

CARDIOPROTECTIVE EFFECTS OF THE NEW FLUORINE-CONTAINING ACTIVATOR OF ATP-DEPENDENT K-CHANNELS

Effects of PF-10 the new fluorine-containing activator of ATP-dependent K-channels were investigated on the guinea-pig isolated heart. PF-10 enhanced myocardial contractility and decreased coronary vessels resistance in a dose-dependent manner. Low doses (10 mM/L, 1 mM/L) of PF-10 attenuates of the spontaneous alterations of heart rate, while high doses (0.1 mM/L) led to these alterations. Previous activation of ATP-dependent K-channels by PF-10 has a cardioprotective effect during ischemia-reperfusion which is similar to the well-known phenomenon of ischemic preconditioning.

*A.A.Bogomoletz Institute of Physiology
National Academy of Sciences of Ukraine, Kiev*

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. *Ashcroft F.M., Gribble F.M.* Correlating structure and function in ATP-sensitive K⁺ channels // *Trends Neurosciences*. — 1998. — **21**, № 7. — P.288-294.
2. *Baumbach A., Braun U., Doring G., Haase K.K., Voelker W., and Karsch K.R.* Double-blind comparison of the acute effect of two relevant doses of oral nicorandil on central hemodynamics, left ventricular function, and myocardial contractility // *Cardiovasc Drugs Ther.* — 1995. — **9**, № 2. — P.213-220.
3. *Bratnagar A., Bolli R.* Modulation of K_{ATP} channels to protect the ischemic myocardium: clinical implications // *Exp Clin Cardiol.* — 1999. — **4**, № 1. — P.20-22.
4. *Coetzee W.A.* ATP-sensitive potassium channels and myocardial ischemia: why do they open? // *Cardiovasc Drugs Ther.* — 1992. — **6**. — P.201-208.
5. *Gross G.J., Fryer R.M.* Sarcolemmal versus mitochondrial ATP-sensitive K⁺ channels and myocardial preconditioning // *Circulat. Res.* — 1999. — **84**, № 9. — P.973-979.
6. *Gross G.J., Fryer R.M.* Mitochondrial K_{ATP} channels. Triggers or distal effectors of ischemic or pharmacological preconditioning? // *Ibid.* — 2000. — **87**, № 6. — P.431-433.
7. *Haverkamp W., Borggerefé M., Breithardt G.* Electrophysiologic effects of potassium channel openers // *Cardiovasc Drugs Ther.* — 1995. — **9**, № 2. — P.195-202.
8. *Hiraoka M., Furukawa T.* Functional modulation of cardiac ATP-sensitive K⁺ channels // *News Physiol Sci.* — 1998. — **13**. — P.131-137.
9. *Kaski J.C.* Management of vasospastic angina — role of nicorandil // *Cardiovasc Drugs Ther.* — 1995. — **9**, № 2. — P.221-227.
10. *Li G.C., Vasquez J.A., Gallagher K.P., Lucchesi B.R.* Myocardial protection with preconditioning // *Circulation.* — 1990. — **82**. — P.609-619.
11. *Martin D.K., Nakaya Y., Wyse K.R., Bursill J.A., West P.D., Campbell T.J.* Inhibition of ATP-sensitive potassium channels in cardiac myocytes by the novel class III antiarrhythmic agent MS-551 // *Pharmacol. — Toxicol.* — 1995. — **77**, № 1. — P.65-70.
12. *McKay M.K., Hester R.L.* Role of nitric oxide, adenosine, and ATP-sensitive potassium channels in insulin-induced vasodilation // *Hypertension.* — 1996. — **28**, № 2. — P.202-208.
13. *McPherson C.D., Pierce G.N., Cole W.C.* Ischemic cardioprotection by ATP-sensitive K⁺ channels involves high-energy phosphate preservation // *Amer. J. Physiol.* — 1993. — **265** (*Heart Circ Physiol*.34). — P.H1809-H1818.
14. *Ravingerova T., Loekeboe J.E.* Preconditioning against contractile dysfunction in guinea pig papillary muscle depends on the opening of K_{ATP}-sensitive channels // *Exp. Clin. Cardiol.* — 1998. — **3**, № 3. — P.184-187.
15. *Sato T., O'Rourke B., Marban E.* Modulation of mitochondrial ATP-dependent K⁺ channels by protein kinase C // *Circulat. Res.* — 1998. — **83**. — P.110-114.
16. *Scott C.E., Rohmann S., Braun E.R., Schaper W.* Ischemic preconditioning reduces infarct size in swine myocardium // *Ibid.* — 1990. — **66**. — P.1133-1142.
17. *Takashi En., Wang Y., Ashraf M.* Activation of mitochondrial K_{ATP} channel elicits late preconditioning against myocardial infarction via protein kinase C signaling pathway // *Ibid.* — 1999. — **85**, № 2. — P.1146-1153.
18. *Wilde A.A.M.* Role of ATP-sensitive K⁺ channel current in ischemic arrhythmias // *Cardiovasc Drugs Ther.* — 1993. — **7**, № 3. — P.521-526.

Ін-т фізіології ім. О. О. Богомольця
НАН України, Київ

Матеріал надійшов
до редакції 31.01.2001