

Р.Б. Струтинський, Р.А. Ровенець, О.П. Нещерет

Вплив нового активатора аденозинтрифосфатчутливих калієвих каналів флокаліну на зміни вмісту глюкози в крові

Досліджували in vivo вплив нового фторвмісного вітчизняного активатора АТФ-чутливих калієвих (K_{ATP}) каналів сарколемальної та мітохондріальної мембран флокаліну на вміст глюкози в артеріальній крові анестезованих собак за фізіологічних умов і при ішемії (90 хв) та реперфузії (180 хв) міокарда. Показано, що внутрішньовенне введення субстанції флокаліну в дозах від 0,1 до 1,0 мг/кг практично не змінює вміст глюкози в крові. Протягом усього експерименту (5,5 год) внутрішньошлункове (за допомогою зонда) введення лікарської форми (таблетки) флокаліну в кардіопротекторній дозі (2,2 мг/кг) в експериментах з ішемією–реперфузією міокарда також не впливало на цей показник. Проте внутрішньовенне введення субстанції флокаліну в дозі 1,5 мг/кг, що перевищує кардіопротекторну дозу (0,1 мг/кг), яка використовується в експериментах з ішемією–реперфузією міокарда для відтворення фармакологічного прекодиціювання, збільшувало вміст глюкози у середньому у 1,33 раза. Слід зауважити, що це підвищення було швидкоплинним і протягом години після введення флокаліну він відновлювався практично до вихідного стану. Практично однакові зміни показників кардіогемодинаміки та вмісту глюкози в артеріальній крові при введенні ідентичних доз флокаліну на початку та в кінці експерименту можуть (сумарна доза флокаліну, що отримувала одна собака протягом дослідження, 4–5 год, становила близько 4–4,5 мг/кг) свідчити про відсутність у нього за цих умов експерименту кумулятивного ефекту. Таким чином, незначний вплив на вуглеводний обмін та низька токсичність дає змогу вважати новий вітчизняний фторвмісний активатор K_{ATP} -каналів досить перспективним для клінічного застосування.

Ключові слова: K_{ATP} -канали, вміст глюкози в артеріальній крові, флокалін, ішемія–реперфузія.

ВСТУП

Активация АТФ-чутливих калієвих (K_{ATP}) каналів клітинних мембран є одним із головних ендогенних захисних механізмів організму в відповідь на зменшення внутрішньоклітинного вмісту АТФ нижче від мілімолярних рівнів, зокрема при гіпоксії та ішемії тканини [22, 31]. Їх екзогенна активация фармакологічним шляхом запускає не менш потужні, аналогічні до ендогенних, захисні механізми, одним із яких є зменшення входу Ca^{2+} в клітину через L-тип кальцієвих каналів [20, 25], а також накопичення його в матриксі мітохондрій

внаслідок пригнічення входу через потенціалзалежний кальцієвий уніпортер [26, 29]. Основним ендогенним регулятором активності цих каналів є внутрішньоклітинна концентрація АТФ і деколи, як у панкреатичних β -клітинах, головну роль відіграє співвідношення АТФ/АДФ [22, 33]. Їх значимість в умовах фізіологічної норми для більшості тканин досі залишається невідомою, тоді як для підшлункової залози вона певним чином розкрита. K_{ATP} -канали, зв'язуючи біоенергетичний стан клітини з її мембранним потенціалом, впливають на реакцію клітини в відповідь на зміни

© Р.Б. Струтинський, Р.А. Ровенець, О.П. Нещерет

метаболізму в її цитоплазмі і середовищі, яке оточує клітину, що переважано пов'язані з гіпоксією та вмістом глюкози в крові. Збільшення вмісту АТФ від вищевказаного рівня, навпаки, призводить до закривання цих каналів [22, 30, 31]. Виходячи з того, що при фізіологічних умовах внутрішньоклітинна концентрація АТФ відповідає мілімолярним рівням (близько 3–5 ммоль/л) $K_{\text{АТФ}}$ -канали постійно повинні бути в інгібованому стані [34]. Це стосується практично всіх тканин організму, за виключенням β -клітин підшлункової залози (навіть при досить високій внутрішньоклітинній концентрації АТФ канали здатні відкриватись у відповідь на зменшення співвідношення АТФ/АДФ) – що тісно пов'язано з виробленням інсуліну, а, отже, нормальним функціонуванням всього організму [24, 33]. При зниженні вмісту глюкози в крові, зокрема до 2–3 ммоль/л, у β -клітинах підшлункової залози зменшується співвідношення АТФ/АДФ і, як наслідок, активуються $K_{\text{АТФ}}$ -канали, гіперполяризується плазматична мембрана, зменшується вхід у клітину Ca^{2+} , концентрація цитоплазматичного Ca^{2+} та секреція інсуліну [24, 33]. Підвищення вмісту глюкози в крові після прийняття їжі, насамперед вище від 5,5 ммоль/л, призводить до збільшення вмісту внутрішньоклітинного АТФ, закривання $K_{\text{АТФ}}$ -каналів і деполяризації плазматичної мембрани β -клітин підшлункової залози. При цьому активуються потенціал-залежні кальцієві канали, збільшується внутрішньоклітинна концентрація Ca^{2+} і екзоцитоз гранул з інсуліном [24, 27, 32, 33]. Слід зауважити, що ще задовго до відкриття $K_{\text{АТФ}}$ -каналів [30] похідні сульфонілсечовини (відкриті Marcel Janbon в 1942 р.), які є потужними інгібіторами активності цих каналів, використовувались у медичній практиці як засоби, що стимулюють секрецію інсуліну у хворих на цукровий діабет 2-го типу [1, 21]. І тільки зовсім недавно дослідникам удалося визначити молекулярний механізм дії сульфонілсечовини – інгібування

$K_{\text{АТФ}}$ -каналів, збільшення надходження Ca^{2+} в β -клітину та екзоцитоз інсуліну.

Таким чином, не все те, що є попереджувальним і рятівним від ішемічних і реперфузійних пошкоджень тканин доцільне для цілого організму, але може негативно впливати на функцію окремих органів і систем, зокрема на виділення інсуліну панкреатичними β -клітинами підшлункової залози, яке прямо залежить від надходження Ca^{2+} в клітину. На відміну від ендогенної активації $K_{\text{АТФ}}$ -каналів, фармакологічні активатори безпосередньо відкривають їх, збільшують калієву трансмембранну провідність і пригнічують вхід кальцію в клітину, внаслідок чого в панкреатичних клітинах може пригнічуватися вивільнення ними інсуліну [33]. Тому до використання активаторів цих каналів у практичній медицині слід підходити з обережністю, особливо при цукровому діабеті та наявності перших ознак його розвитку.

Опираючись на дані попередніх досліджень [2, 3, 5–14, 17] цілої низки нових фторвмісних та відомих активаторів калієвих каналів, нами було визначено, що одним з найкращих за своїми кардіопротекторними властивостями та значно меншій токсичності, є флокалін. Це було підставою для створення його лікарської форми (таблетки) та проведення доклінічних досліджень.

Метою нашої роботи було вивчення впливу флокаліну – активатора $K_{\text{АТФ}}$ -каналів сарколемальної та мітохондріальної мембран – на вуглеводний обмін анестезованих собак за фізіологічних умов та при ішемії–реперфузії міокарда.

МЕТОДИКА

Досліди виконували на безпородних собаках різної статі масою від 17 до 23 кг ($n=14$), під хлоралозо-уретановим наркозом (0,07 та 0,7 г/кг маси, внутрішньовенно). В роботі використовували метод ретроградної катетеризації, аутоперфузії та прицільної

емболізації гілки лівої коронарної артерії, що дає змогу відтворювати локальну ішемію–реперфузію міокарда без розтину грудної порожнини та зі збереженням спонтанного дихання (детально метод описаний раніше [4]). Перфузія коронарних судин з постійним об'ємом крові давала можливість слідкувати за змінами судинного тону. Гемодинамічні показники реєстрували протягом усього дослідження за допомогою полікардіографа “Mingograph-82”, фірми “Siemens-Elma” (Швеція). Вміст глюкози в крові вимірювали глюкометром „Accu-check active” (Німеччина).

Проведено дві серії експериментів. В першій серії досліджували вплив на вміст глюкози в артеріальній крові різних доз (від 0,1 до 1,5 мг/кг) субстанції флокаліну, який вводили внутрішньовенно. Вміст глюкози вимірювали через 20 та 60 хв після введення флокаліну. В другій серії – флокалін (таблетована форма) вводили за допомогою зонда в шлунок у дозі 2,2 мг/кг (доза, яка в експериментах з ішемією–реперфузією міокарда використовується для відтворення кардіопротекторного ефекту фармакологічного прекодиціювання [3]) за 60 хв до ішемії.

Регіональна ішемія міокарда тривала 90 хв, наступна реперфузія – 180 хв. Протягом усього експерименту відбирали артеріальну кров для вимірювання вмісту глюкози. Для контролю відбирали кров в аналогічних експериментах з ішемією та реперфузією без попереднього введення флокаліну.

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

У результаті проведених експериментів було встановлено (рис. 1), що активація K_{ATP} -каналів сарколемальної та мітохондріальної мембран за допомогою внутрішньовенного введення флокаліну в дозах до 1 мг/кг не змінює вміст глюкози в артеріальній крові великих тварин (собак). Слід зауважити, що ця доза в 10 разів перевищує кількість флокаліну, що в експериментах з ішемією–реперфузією міокарда використовується для відтворення кардіопротек-

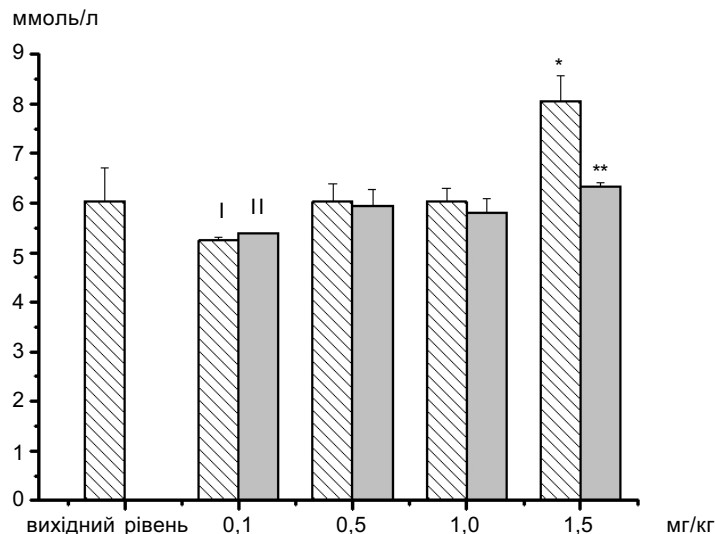


Рис.1. Зміна вмісту глюкози в артеріальній крові анестезованих собак при внутрішньовенному введенні різних доз флокаліну через 20 та 60 хв: I і II відповідно. За віссю абсцис – доза флокаліну, за віссю ординат – вміст глюкози. * $P < 0,05$ – порівняно з вихідними значеннями; ** $P < 0,05$ – порівняно зі значеннями на 20-й хвилині після введення

торного ефекту – фармакологічного прекодиціювання [14]. Не спостерігалось будь-яких достовірних змін (див. рис.1) і при повторному вимірюванні вмісту глюкози за годину після введення цих доз флокаліну. Водночас введення дози 1,5 мг/кг, що перевищує кардіопротекторну дозу в 15 разів, спричиняє збільшення цього показника до $8,1 \text{ ммоль/л} \pm 0,5 \text{ ммоль/л}$ ($P < 0,05$, $n=4$), що в 1,33 раза вище, ніж вихідний вміст глюкози – $6,0 \text{ ммоль/л} \pm 0,7 \text{ ммоль/л}$ (див. рис.1). Таким чином, при внутрішньовенному введенні субстанції флокаліну в дозах від мінімальних і до тих, що перевищують кардіопротекторну в 15 разів відсутня будь-яка дозозалежність ефекту та лише введення 1,5 мг/кг флокаліну впливає на вуглеводний обмін собак. При вимірюванні вмісту глюкози через 1 год після введення найбільшої дози флокаліну виявилось, що він знизився практично до вихідного рівня і становив у середньому – $6,3 \text{ ммоль/л} \pm 0,1 \text{ ммоль/л}$ ($P < 0,05$ відносно збільшеного вмісту глюкози на 20-й хвилині після введення та відсутність достовірних відмінностей щодо вихідного рівня, $n=4$). Це вказує на невелику тривалість змін у вуглеводному обміні та досить швидко його нормалізацію. Навіть при такій досить великій дозі флокаліну системний артеріальний тиск знижувався на $66,28 \text{ мм рт.ст.} \pm 3,15 \text{ мм рт.ст.}$ ($P < 0,05$, $n=4$) або на $56,75 \% \pm 2,68 \%$ від вихідного рівня, що не бажано при терапії. Таким чином, використання флокаліну в дозі 1,5 мг/кг, яка вже може викликати збільшення вмісту глюкози в крові, ймовірно, внаслідок пригнічення екзоцитозу інсуліну β -клітинами підшлункової залози [23, 29] у медичній практиці мало вірогідне через досить сильний вплив на показники кардіогемодинаміки.

Слід зауважити, що доза флокаліну 1,0 мг/кг, ймовірно, є певною межею щодо змін вмісту глюкози в крові, а, отже, впливу на панкреатичні β -клітини та вуглеводний обмін. Виявлено, що якщо повторно введення флокаліну в цій дозі через 70 хв також

не викликало ніяких змін вмісту глюкози, то після дози 1,5 мг/кг, у той самий час, коли цей показник в артеріальній крові протягом години вже нормалізувався, викликало його підвищення в 1,32 раза від вихідного рівня ($5,9 \text{ ммоль/л} \pm 0,3 \text{ ммоль/л}$) та становив $7,8 \text{ ммоль/л} \pm 0,3 \text{ ммоль/л}$ ($P < 0,05$, $n=3$; рис. 2). Повторне вимірювання через 1 год після введення показало, що він, як і в попередніх випадках, знижувався і становив $6,6 \text{ ммоль/л} \pm 0,2 \text{ ммоль/л}$ ($P < 0,05$ відносно до збільшеного вмісту глюкози на 20-й хвилині після введення та відсутність достовірних відмінностей відносно вихідного рівня; $n=3$), що може свідчити про швидкоплинність змін у вуглеводному обміні. Використання флокаліну в медичній практиці в дозі 1,0 мг/кг щодо захисту міокарда від ішемічних і реперфузійних пошкоджень є недоцільним, адже зменшення розміру інфаркту при внутрішньовенному введенні флокаліну в дозах від 0,1 до 1,0 мг/кг в експериментах з ішемією–реперфузією міокарда практично не відрізняються між собою (37,47 та 38,55 % відповідно) та становило $6,91 \pm 0,65$ та $6,79 \% \pm 0,7 \%$ відповідно порівняно з некротичною ділянкою у контрольних дослідах (ішемія–реперфузія без попереднього введення флокаліну), яка становила $11,05 \% \pm 0,72 \%$ від площі лівого шлуночка [18]. Проте флокалін в дозі 1,0 мг/кг, як і в випадку 1,5 мг/кг, може суттєво впливати на показники кардіогемодинаміки, що в клінічній практиці не завжди є потрібним, а інколи навіть небезпечним.

В іншій серії наших досліджень проводилися тривалі експерименти – 4–5 год, протягом яких анастезованим собакам через певні проміжки часу вводили флокалін. Сумарна доза флокаліну, що отримувала одна собака протягом експерименту була близько 4–4,5 мг/кг. Практично однакові зміни показників кардіогемодинаміки та вмісту глюкози в артеріальній крові при введенні ідентичних доз флокаліну на початку та в кінці експерименту можуть свідчити про відсутність у нього за даних

умов дослідження кумулятивного ефекту. Можливість застосовувати досить великі дози флокаліну без кумуляції його дії та досить низька токсичність додають цьому препарату певні переваги при можливому клінічному застосуванні [3, 12]. При тривалому (3 міс) введенні щурам і собакам флокаліну в дозах, які в 10 та 50 разів перевищують максимальні добові дози для людини, він не чинив суттєвої негативної дії на функціонування життєво важливих органів і систем [12]. А вивчення гострої токсичності показало, що його напівлетальна доза для білих щурів становить 2150 мг/кг – значно менше, ніж токсичність відомих активаторів K_{ATF} -каналів, зокрема для пінацидилу (відомий аналог флокаліну, що не містить атому фтору) вона становить 600 мг/кг [3, 12, 19]. Таким чином, низька токсичність і відсутність змін у вмісті глюкози при введенні терапевтичних доз флокаліну надає йому певні переваги над закордонними аналогами як можливими лікарськими засобами.

В експериментах з ішемією–реперфузією міокарда введення лікарської форми (таблетки) флокаліну в кардіопротекторній

дозі 2,2 мг/кг не спричиняло збільшення вмісту глюкози в артеріальній крові під час усього експерименту – протягом 5,5 год. Зміни цього показника під час ішемії та наступної реперфузії були подібними до таких в контрольних експериментах – ішемія–реперфузія без попереднього введення флокаліну (рис.3). Як за дії флокаліну, так і в контрольних експериментах спостерігалось його незначне зниження від вихідного рівня – близько 1 ммоль/л. Максимальні значення зменшення вмісту глюкози відбувалися протягом першої години реперфузії та становили $5,8 \text{ ммоль/л} \pm 0,8 \text{ ммоль/л}$ ($n=5$) в експериментах з флокаліном та $5,7 \text{ ммоль/л} \pm 0,3 \text{ ммоль/л}$ ($n=5$) у контролі при вихідних значеннях $7,2 \pm 1,3$ і $6,9 \text{ ммоль/л} \pm 0,3 \text{ ммоль/л}$ відповідно.

Слід зазначити, що таких результатів ми очікували. Відомо, що активатори K_{ATF} -каналів мають певну специфіку дії, яка залежить від місця взаємодії з каналними білками, а саме від ізоформи SUR-субодиниці. Цей канал складається з двох типів білків: сульфонілсечовинного рецептора – SUR (регуляторна субодиниця близько 160

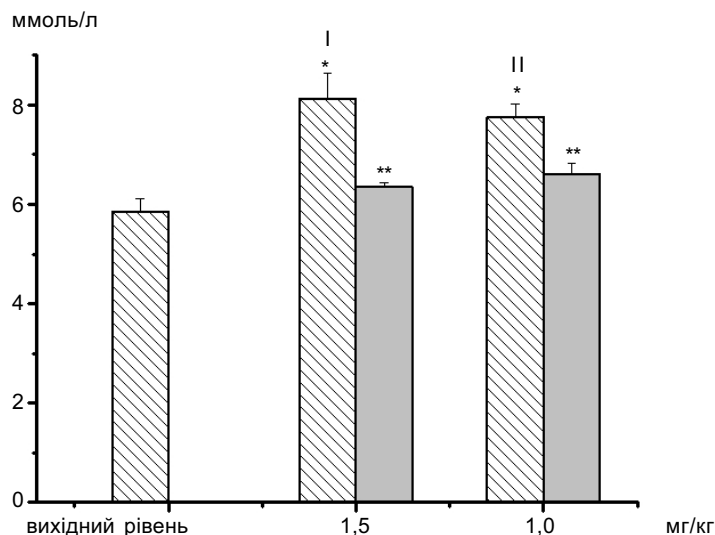


Рис.2. Зміна вмісту глюкози в артеріальній крові анестезованих собак при внутрішньовенному введенні флокаліну в дозі 1,0 мг/кг, через 70 хв після введення дози 1,5 мг/кг: I і II відповідно – вміст глюкози через 20 та 60 хв після введення флокаліну. За віссю абсцис – доза флокаліну, за віссю ординат – вміст глюкози. * $P < 0,05$ – порівняно з вихідними значеннями; ** $P < 0,05$ – порівняно зі значеннями на 20-й хвилині після введення

кДа) та меншого (близько 40 кДа) Kir6.x-білка, який відноситься до типу калієвих каналів внутрішнього випрямлення [28]. Чотири Kir6.x-субодиниці, об'єднуючись, утворюють калійселективну трансмембранну пору і разом з розташованими зовні чотирма SUR-субодиницями формують функціональний октаметричний канал: 4 Kir6.x + 4 SUR.x [15, 23, 28]. Відомо, що існує декілька підтипів Kir6.x- і SUR-субодиниць, які відрізняються між собою складом трансмембранних доменів і визначають специфічні властивості каналу в певних тканинах організму. Зараз ідентифіковано дві Kir6.x-субодиниці – Kir6.1 і Kir6.2 та три SUR-субодиниці – SUR.1 (переважно відповідає K_{ATP} -каналам нейрональних клітин і β -клітин підшлункової залози), SUR.2A і SUR.2B – м'язові ізоформи SUR-субодиниць. Виявлено, що K_{ATP} -канал у кардіоміоцитах і скелетних м'язах переважно складається з субодиниць Kir6.2 + SUR.2A, в судинних гладеньком'язових клітинах – з Kir6.1 + SUR.2B, в панкреатичних β -клітинах – з Kir6.2 + SUR.1 [15, 28, 33]. Відомо, що канали з SUR.1-субодиницею, що відповідають

K_{ATP} -каналам β -клітин підшлункової залози, переважно відкриваються активаторами, що за своєю структурою відносяться до бензотіадизинів – це діазоксид та його аналоги: NNC 55-9216, NN414 і NNC 55-0118 [28]. З одного боку, діазоксид практично не змінює активність K_{ATP} -каналів плазматичної мембрани кардіоміоцитів і гладеньком'язових клітин судин, активація в скелетних м'язах досі не виявлена, з іншого боку – два таких відомих активатора K_{ATP} -каналів як пінацидил і кромакалім, практично не відкривають калієві канали в панкреатичних β -клітинах і водночас є потужними активаторами цих каналів у кардіоміоцитах і гладеньком'язових клітинах судин, канали яких складаються відповідно з SUR.2A- і SUR.2B-субодиниць [31]. Дійсно, K_{ATP} -канали дуже чутливі як до діазоксиду, так і до пінацидилу та кромакаліму, проте два останніх в основному зменшують периферичний судинний опір та опір коронарних судин, кров'яний тиск і тривалість потенціалу дії в кардіоміоцитах, при цьому дуже мало впливають на панкреатичні β -клітини [15, 28, 33]. Відомо, що флокалін є фтор-

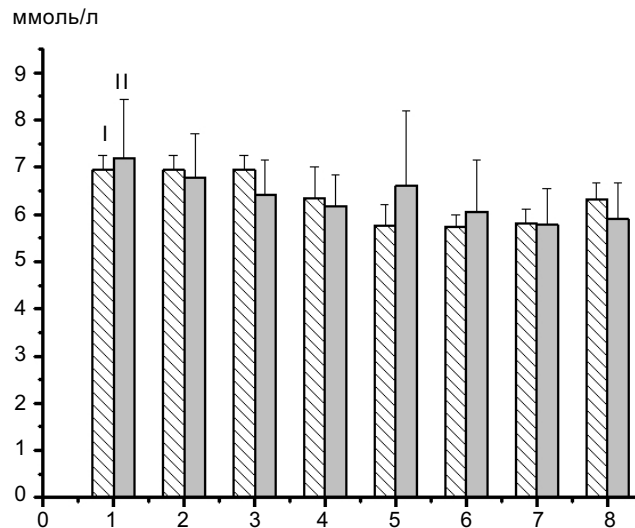


Рис.3. Зміна вмісту глюкози в артеріальній крові анестезованих собак при ішемії-реперфузії міокарда (I) та при ішемії-реперфузії з попереднім введенням лікарської форми (таблетки) флокаліну (II) внутрішлунково в дозі 2,2 мг/кг: 1 – вихідний рівень, 2 і 3 – на 30-й і 60-й хвилині після введення флокаліну відповідно; 4 і 5 – 10-й і 90-й хвилині ішемії відповідно; 6–8 – 10-й, 60-й і 120-й хвилині реперфузії відповідно

вмісним аналогом пінацидилу [19], отже, ми припускали що за своєю специфікою дії він може бути дуже схожий до нього. Потужні вазодилаторні властивості флокаліну (розширення коронарних судин, зменшення напруження ізольованих смужок аорти, зменшення системного артеріального тиску, перфузійного тиску в стегновій артерії та загального периферичного опору) були показані нами раніше як в *in vitro*, так і в *in vivo* експериментах [2, 3, 7, 11, 16]. За аналогією зі специфікою дії пінацидилу, ми припускали можливість того, що флокалін повинен мало впливати на $K_{ATФ}$ -канали панкреатичних β -клітин. Повне підтвердження цьому ми отримали в цій роботі. Тільки дуже великі дози флокаліну (які перевищують кардіопротекторні в 15 разів) трохи збільшують вміст глюкози в артеріальній крові, а отже через відкривання $K_{ATФ}$ -каналів β -клітин підшлункової залози зменшують вивільнення ними інсуліну та дещо змінюють вуглеводний обмін.

Таким чином, показано, що внутрішньовенне введення субстанції флокаліну в дозах від 0,1 до 1,0 мг/кг практично не змінює вміст глюкози в артеріальній крові. Не викликало збільшення вмісту глюкози протягом усього експерименту (5,5 год) внутрішньошлункове (за допомогою зонда) введення лікарської форми (таблетки) флокаліну в кардіопротекторній дозі – 2,2 мг/кг в експериментах з ішемією–реперфузією міокарда. Проте внутрішньовенне введення субстанції флокаліну в дозі 1,5 мг/кг, що перевищує кардіопротекторну (0,1 мг/кг – використовується в експериментах з ішемією–реперфузією міокарда для відтворення захисного ефекту – фармакологічного прекодиціювання) в 15 разів, збільшувало вміст глюкози у середньому у 1,33 раза. Слід зауважити, що це підвищення було швидкоплинним і через одну годину після введення флокаліну вміст глюкози відновлювався практично до вихідного рівня. Певним чином, для клінічної практики цей факт незначний, адже в таких дозах (в

15 разів вищих за ті, що викликають кардіопротекцію) в терапевтичних цілях його застосовувати недоцільно.

Отже, потужні кардіопротекторні властивості флокаліну [8, 9, 14, 17], відсутність змін вмісту глюкози в артеріальній крові при його використанні в кардіопротекторних і в 10 раз більших дозах, низька токсичність (в 4 рази менша, ніж у закордонного аналога пінацидилу) [3, 12, 19] робить новий вітчизняний фторвмісний активатор $K_{ATФ}$ -каналів сарколемальної та мітохондріальної мембран флокалін досить перспективним лікарським засобом.

Р.Б. Струтинский, Р.А. Ровенец, А.П. Нешерет

ВЛИЯНИЕ НОВОГО АКТИВАТОРА $K_{ATФ}$ -КАНАЛОВ ФЛОКАЛИНА НА ИЗМЕНЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ ГЛЮКОЗЫ В КРОВИ

В экспериментах на анестезированных собаках *in vivo* проводилось исследование влияния нового фторсодержащего активатора АТФ-чувствительных калиевых каналов сарколемальной и митохондриальной мембран флокалина на содержание глюкозы в артериальной крови при физиологических условиях и при ишемии (90 хв) и реперфузии (180 хв) миокарда. Показано, что внутривенное введение субстанции флокалина в дозах 0,1–1,0 мг/кг практически не изменяло содержание глюкозы в крови. Не вызывало увеличение этого показателя в течение всего эксперимента (5,5 ч) и внутрижелудочное (с помощью зонда) введение лекарственной формы (таблетки) флокалина в кардиопротекторной дозе – 2,2 мг/кг в экспериментах с ишемией–реперфузией миокарда. Однако внутривенное введение субстанции флокалина в дозе 1,5 мг/кг, что превышало кардиопротекторную дозу – 0,1 мг/кг, которая используется в экспериментах с ишемией–реперфузией миокарда с целью создания кардиопротекторного эффекта – фармакологического прекодицирования, в 15 раз, увеличивало содержание глюкозы в среднем в 1,33 раза. Следует отметить, что это увеличение не было длительным и повторное измерение этого показателя по истечении одного часа после введения флокалина показало, что его уровень восстанавливался практически к исходному. Одинаковые изменения показателей кардиогемодинамики и содержания глюкозы в артериальной крови при введении идентичных доз флокалина в начале и в конце эксперимента могут (суммарная доза флокалина, которую вводили одной собаке на протяжении эксперимента (4–5 ч) составляла около 4–4,5 мг/кг) свидетельствовать об отсутствии у флокалина в условиях эксперимента кумулятивного эффекта. Таким образом, сильные кардиопротекторные свойства, отсутствие значимых изменений в углеводородном обмене и

низкая токсичность позволяют считать новый фторсодержащий активатор K_{ATP} -каналов перспективным для клинического использования.

Ключевые слова: K_{ATP} -каналы, уровень глюкозы в артериальной крови, флокалин, ишемия–реперфузия.

**R.B. Strutynskiy, R.A. Rovenets,
O.P. Neshcheret**

THE INFLUENCE OF A NEW ACTIVATOR OF K_{ATP} CHANNELS FLOCALIN ON THE GLUCOSE LEVEL IN BLOOD

In experiments on the anaesthetized dogs we investigated the influence of a new fluorine-containing opener of ATP-sensitive potassium channels of sarcolemal and mitochondrial membranes flocalin on the level of glucose in arterial blood at physiological conditions and under ischemia (90 min) and reperfusion (180 min) of myocardium. It was shown that intravenous introduction of flocalin in doses 0,1 – 1,0 mg/kg did not change the level of glucose in blood. In experiments with ischemia-reperfusion of myocardium, flocalin also did not increase the level of glucose during all experiment (5,5 hours) after intragastric (with a help of catheter) introduction of drug form (tablets) at cardioprotective dose of 2,2 mg/kg. However, intravenous introduction of flocalin in the dose of 1,5mg/kg, which 15 times exceeded a cardioprotective dose of 0,1mg/kg increased the glucose level 1,33 fold. It should be noted that this increase was not sustained and the level of glucose restored to the initial level within 1 hour. Identical changes of indexes of cardiohemodynamic and the level of glucose in arterial blood under introduction of identical doses of flocalin at the beginning and at the end of experiment (total dose of flocalin reached 4 - 4,5 mg/kg) can testify the absence of cumulative effect of flocalin at these experimental conditions. Thus, strong cardioprotective properties, hypotoxicity and the absence of meaningful changes in a carbohydrate exchange allow to consider a new fluorine-containing opener of K_{ATP} channels of flocalin as perspective drug for clinical use.

Key words: K_{ATP} channels, the level of glucose in arterial blood, flocalin, drug form, ischemia-reperfusion

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

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Корпачев В.В. калиевые каналы и механизмы действия производных сульфонилмочевины // Укр. мед. часопис. – 2002. – №3. – С.16–22.
2. 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.
3. Мойбенко О.О., Струтинський Р.Б., Ягупольський

- Л.М., Мохорт М.А., Шаламай А.С. Організація заводського виготовлення препарату Флокалін – нового вітчизняного міотропного спазмолітика і кардіопротектора // Там само. – 2009. – 5, №1. – С.80–84.
4. Мойбенко О.О., Юзьків М.Я., Тумановська Л.В., Коцюруба А.В. Гостра ішемія–реперфузія міокарда: роль оксиду азоту // Фізіол. журн. – 2004. – 50, № 2. – С.34–42.
5. Пивовар С.М. Ендогенні механізми кардіопротекції: Роль активації мітохондріальних АТФ-чутливих калієвих каналів: Автореф. дис. ... канд.біол.наук. – 2006. – 20 с.
6. Пивовар С.М., Струтинський Р.Б., Ягупольський Л.М., Мойбенко О.О. Дослідження механізму дії нових фторвмісних аналогів діазоксиду на судинний тонус // Фізіол. журн. – 2004. – 50, № 2. – С.27–34.
7. Струтинський Р.Б. Вазодилаторні ефекти флокаліну – фторвмісного активатора аденозинтрифосфатчутливих калієвих каналів // Там само. – 2010. – 56. – № 4. – С. 59–65.
8. Струтинський Р.Б. Кардіопротекторні ефекти лікарської форми фторвмісного активатора аденозинтрифосфатчутливих калієвих каналів флокаліну // Там само. – 2009. – 55, №4. – С.83–90.
9. Струтинський Р.Б., Коцюруба А.В., Нещерет О.П., Шиш А.М., Ровенець Р.А., Мойбенко О.О. Кардіопротекторні ефекти флокаліну в експериментах in vivo: вплив на біохімічні параметри крові за умов ішемії–реперфузії міокарда // Там само. – №6. – С.12–19.
10. Струтинський Р.Б., Мойбенко О.О. Моделювання активності АТФ-залежних калієвих каналів у аорті нормотензивних та гіпертензивних тварин // Там само. – 2000. – 46, №6. – С.54–60.
11. Струтинський Р.Б., Мойбенко О.О., Ягупольський Л.М. Дослідження вазомоторних ефектів нових фторвмісних синтетичних активаторів АТФ-залежних калієвих каналів // Там само. – 2000. – №4. – С.17–23.
12. Струтинський Р., Мохорт М., Ягупольський Л., Мойбенко О. Флокалін – новий вітчизняний кардіопротектор // Вісн. фармакології та фармації. – 2010. – №3. – С. 44–56.
13. Струтинський Р.Б., Мойбенко О.О., Ягупольський Л.М., Юзьків М.Я., Квочіна Л.І., Шиш А.М. Дослідження кардіопротекторних ефектів нового фторвмісного активатора АТФ –залежних калієвих каналів // Фізіол. журн. – 2001. – 47, №2. – С.16–23.
14. Струтинський Р.Б., Нещерет О.П., Тумановська Л.В., Ровенець Р.А., Мойбенко О.О. Кардіопротекторні ефекти флокаліну в експериментах in vivo: вплив на гемодинаміку та ураження міокарда за умов його ішемії–реперфузії // Там само. – 2009. – 55, №5. –С.9–16.
15. Струтинський Р.Б., Пивовар С.М. АТФ-зависимые калиевые каналы и их роль как центрального звена

- кардиопротекції при ішемії–реперфузії міокарда. – В кн.: Эндогенные механизмы кардиопротекции как основа патогенетической терапии заболеваний сердца // К.: Наук. думка. – 2008. – С.206–252.
16. Струтинський Р.Б., Пивовар С.Н., Ровенець Р.А., Пискун О.В., Ягупольський Л.М., Мойбенко О.О. Вплив активатора аденозинтрифосфатчутливих калієвих каналів флокаліну на функціонування ізольованого серця // Фізіол. журн. – 2005. – **51**, № 6, С.18–24.
 17. Струтинський Р.Б., Пивовар С.М., Тумановська Л.В., Мойбенко О.О. Кардіопротекторні ефекти флокаліну: відносна роль активації сарколемальних та мітохондріальних аденозинтрифосфатзалежних калієвих K^+ -каналів // Там само. – 2008. – **54**, №6. – С.15–23. ^{АТФ}
 18. Струтинський Р.Б., Французова С.Б., Ровенець Р.А., Тумановська Л.В., Мойбенко О.О. Флокалін – новий вітчизняний кардіопротектор. – В кн.: V Нац. конгрес патологіологів України з міжнар. участю «Сучасні проблеми патофізіології: від молекулярно – генетичних до інтегративних аспектів» (17–19 вересня 2008 р.). –Запоріжжя // Патологія. – 2008. – **5**, №3. – С. 22.
 19. Клебанов Б.М., І.І.Малетіна, Л.М.Ягупольський, Петко К.І., Шаваран С.С. Пат. 17071А Україна, МПК⁶ А 61 К 31/03. N-(1,2,2 –триметилпропіл)-N'ў-ціано-N'ў-арилгуанідини з фторовмісними замісниками в ароматичному ядрі, які проявляють гіпотензивну та кардіотонічну дію – № 95041977; Заяв. 26.04.95; Опубл. 31.10.97. – Промислова власність. – 1997. – №5. – С. 3.1.76.
 20. Alekseev A.E., Hodgson D.M., Karger A.B., Park S., Zingman L.V., Terzic F. 2005 ATP-sensitive K^+ channel channel/enzyme multimer: Metabolic gating in the heart // J. Mol. and Cell Cardiol. – 2005. – **38**. – P.895–905.
 21. Ashcroft F.M., Rorsman P. ATP-sensitive K^+ channels: A link between b-cell metabolism and insulin secretion // Biochem. Soc. Trans. – 1990. – №18. – P.109–111.
 22. Benndorf K., Thierfelder S., Doepfer B., Gebhardt G., Hirche H. Role of Cardiac K^+ Channels During Anoxia and Ischemia // News Physiol^{ATP} Sci. – 1997. – **12**, №4. – P.78–83.
 23. Campbell J.D., Sansom M.S., Ashcroft F.M. Potassium channel regulation // EMBO Rep. – 2003. – **4**, №11. – P. 1038–1042.
 24. Dunne M.J., Aynsley-Green A., Lindley K.J. Nature's K^+ _{ATP} channels knockout // News Physiol. Sci. – 1997. – **12**. – H.197–203.
 25. Flagg T.P., Nichols C.G. Sarcolemmal K^+ channels: what do we really know? // J. Mol. and Cell Cardiol. – 2005. – **39**. – P.61–70.
 26. Holmuhamedov E.L., Jovanovic S., Dzeja P.P., Jovanovic A., Terzic A. Mitochondrial ATP-sensitive K^+ channels modulate cardiac mitochondrial function // Amer. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. – 1998. – **275**. – P. 1567–1576.
 27. Kawaki J., Nagashima K., Tanaka J., Miki T., Miyazaki M., Ganoi T., Mitsuhashi N., Nakajima N., Iwanaga T., Yano H., Seino S. Unresponsiveness to glibenclamide during chronic treatment induced by reduction of ATP-sensitive K^+ channels activity // Diabetes. – 1999. – **48**. – P.2001–2006.
 28. Moreau C., Prost A-L., Derand R., Vivaudou M. SUR, ABC proteins targeted by K^+ _{ATP} channels openers // J. Mol. and Cell Cardiol. – 2005. – **38**. – P.951–963.
 29. Murata M., Akao M., O'Rourke B., Marbán E. Mitochondrial ATP-Sensitive potassium channels attenuate matrix Ca^{2+} overload during simulated ischemia and reperfusion: Possible mechanism of cardioprotection // Circulat. Res. – 2001. – **89**. – P. 891–898.
 30. Noma A. ATP-regulated K^+ channels in cardiac muscle // Nature. – 1983. – **305**. – P.147–148.
 31. Quayle J.M., Nelson M.T., Standen N.B. ATP-sensitive and inwardly rectifying potassium channels in smooth muscle // Physiol. Rev. – 1997. – **77**, №4. – P.1165–1232.
 32. Trapp S., and F.M. Ashcroft. A metabolic sensor in action: news from the ATP-sensitive K^+ channel // News Physiol. Sci. – 1997. – №12. – P.255–263.
 33. 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.
 34. Zhang D.X., Chen Y.-F., Campbell W.B., Zou A.-P., Gross G.J., Li P.-L. Characteristics and superoxide – induced activation of reconstituted myocardial mitochondrial ATP-sensitive potassium channels // Circulat. Res. – 2001. – **89**(12). – P. 1177–1183.

Ин-т фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, Київ
E-mail: ruslans@biph.kiev.ua

Матеріал надійшов до
редакції 17.03.2010