

пе имелись дополнительные характеристики, такие как различное соотношение тканевого и жидкостного компонентов, наличие включений неправильной формы и перегородок. Для третьей группы, представленной кистозными формами опухолей, дополнительными признаками являлись пристеночные компоненты и перегородки. МРТ-изображения соответствовали картине УЗИ, но описание взаимоотношения образования с окружающими его структурами было более детальным, с указанием прохождения сосудов, ствола лицевого нерва и выводного протока ОЖ, что позволяет хирургу определиться с объемом и тактикой хирургического лечения. Поэтому, несмотря на то, что некоторыми авторами [20] указывается, что КТ- и МРТ-исследования должны применяться по ограниченным показаниям, мы считаем проведение их в предоперационном периоде необходимым.

#### Заключение

Вариабельность макроскопического строения АЛ необходимо учитывать при проведении лучевых методов исследования в предоперационном периоде.

Для кистозно-солидных и солидных форм АЛ характерно наличие таких УЗ- и МРТ-признаков, как различное соотношение тканевого и жидкостного компонентов, включений неправильной формы и перегородок. Это позволяет в предоперационном периоде предположить у пациентов АЛ слюнной железы и вместе с данными морфологического исследования, определить тактику хирургического лечения.

При кистозной форме образования данные лучевых методов диагностики не позволяют говорить об АЛ с большой степенью вероятности и в этих случаях объем хирургического вмешательства должен быть расширен.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. *Варшавский, А. И.* Клиника, диагностика и лечение аденолимфомы околоушной железы / А. И. Варшавский // *Стоматология*. — 2004. — № 3. — С. 33–37.

2. *Дробомыслова, Н. А.* Лучевая диагностика новообразований слюнных желез / Н. А. Дробомыслова // *Вопросы онкологии*. — 2000. — № 4. — С. 472–476.

3. *Карапетян, И. С.* Опухоли, опухолеподобные поражения и кисты слюнных желез / И. С. Карапетян [и др.]; под ред. И. С. Карапетяна. — М., 2004. — С. 48–67.

4. *Ластовка, А. С.* Диагностика и хирургическое лечение аденолимфом околоушной желез / А. С. Ластовка // *Стоматологический журнал*. — 2007. — № 2. — С. 136–139.

5. *Недзьведь, Т. М.* Структура и распределение наиболее частых эпителиальных опухолей слюнных желез / Актуальные проблемы современной медицины 2000: материалы конференции. — Минск: БГМУ, 2000. — 29 с.

6. *Юдин, Л. А.* Лучевая диагностика заболеваний слюнных желез / Л. А. Юдин, С. А. Кондрашин. — М.: ВИДАП, 1995. — 120 с.

7. *Cardesa, A., Pieter, J.* Slootweg. Pathology of the Head and Neck. — 2006. — 26 p.

8. Pathology and Genetics Head and Neck Tumors / L. Barnes [et al.]; ed. by L. Barnes. — Lyon, 2005. — 435 p.

9. Synchronous tumours of the unilateral parotid gland: rare or undetected / J. Z. Clark [et al.] // *J. Craniomaxillofacial Surg.* — 2003. — Vol. 31, № 1. — P. 62–66.

10. US of the Major Salivary Glands: Anatomy and Spatial Relationships, Pathologic Conditions, and Pitfalls / J. Ewa [et al.] // *Radiographics*. — 2006. — Vol. 26. — P. 745–763.

11. Warthin tumor a curious entity – case report and review of literature / A. Faur [et al.] // *Romane Journal of Morphology and Embriology*. — 2009. — Vol. 50, № 2. — P. 269–273.

12. Multifocal synchronous ipsilateral Warthin tumors: case report and review of the literature / J. E. Hall [et al.] // *Ear Nose Throat J.* — 2010. — Vol. 89, № 9. — P. 1–3.

13. Capsule of parotid gland tumor: evaluation by 3.0 T magnetic resonance imaging using surface coils / M. Ishibashi [et al.] // *Acta Radiol.* — 2010. — Vol. 51, № 10. — P. 103–110.

14. Papillary cystadenoma lymphomatosum / P. Karthikeya [et al.] // *Indian Journal of Dental Research*. — 2005. — Vol. 16, № 4. — P. 153–158.

15. Sonographic Features of Salivary Gland Tumours / M. Al-Tamami [et al.] // *Med Princ Pract.* — 1999. — Vol. 8, № 3. — P. 201–212.

16. Sonography of the salivary glands / N. Gritzmam [et al.] // *American Journal of Roentgenology*. — 1989. — Vol. 153, № 1. — P. 161–166.

17. *Pietniczka-Zaleska, M.* Parotid tumors: a two-year experience of Otolaryngology Department at MSS Hospital in Warsaw / M. Pietniczka-Zaleska, Dabrowska-Bieñ // *J. Otolaryngol Pol.* — 2009. — Vol. 63, № 7. — P. 43–46.

18. Parotid gland masses: diagnostic value of MR imaging with histopathologic correlations / J. M. Prades [et al.] // *Morphologie*. — 2007. — Vol. 91(292). — P. 44–51.

19. Ultrasound of salivary gland / K. T. Wong [et al.] // *Asum ultrasound bulletin*. — 2003. — Vol. 6, № 3. — P. 75–82.

20. *Welkoborsky, H. J.* Current aspects in ultrasonography of the salivary glands / H. J. Welkoborsky // *HNO*. [Электронный ресурс]. — 2010. — Режим доступа: <http://bp21.org.by/ru/art/a041031.html>. — Дата доступа: 02.02.2006.

Поступила 06.11.2015

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА И БИОЛОГИЯ

УДК 577.35; 612.17; 615.31

### ИССЛЕДОВАНИЕ СПОСОБНОСТИ ПРОИЗВОДНЫХ ИМИДАЗО[1,2-А]АЗЕПИНИЯ К ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАНИЮ МИОКАРДА НА МОДЕЛИ ИЗОЛИРОВАННОГО СЕРДЦА КРЫСЫ

*Ю. Н. Кутовый, Н. А. Мохорт*

Институт фармакологии и токсикологии НАМН Украины, г. Киев, Украина

**Цель:** изучить способность 9 производных имидазо[1,2-а]азепиния к прекондиционированию ишемических повреждений миокарда на модели изолированного сердца крысы.

**Материалы и методы.** 9 производных имидазо[1,2-а]азепиния; нелинейные белые крысы; перфузия изолированного сердца крысы при постоянном давлении; измерение сократительной активности сердца с помощью латексного баллончика, введенного в левый желудочек.

**Результаты.** Производные IFT\_000280 и IFT\_000281 дозозависимо повышали давление в левом желудочке на 20–80 %. Эти же соединения проявляли значительную коронародилататорную активность, которая превышала активность препарата сравнения — активатора АТФ-зависимых калиевых каналов флокалина. Также в концентрациях  $1 \times 10^{-5}$  моль/л, они значительно (в 2–3 раза) увеличивали продолжительность сокращения изолированных сердец в условиях тотальной ишемии по сравнению с другими исследуемыми соединениями и на 32–38 % по сравнению с контролем.

**Заключение.** Исходя из полученных результатов, мы решили целесообразным выделить соединения IFT\_000280 и IFT\_000281 как самые активные в плане preconditionирования миокарда и провести их углубленное исследование.

**Ключевые слова:** preconditionирование миокарда, АТФ-зависимые калиевые каналы, ишемия/реперфузия, изолированное сердце.

## THE STUDY OF THE ABILITY OF IMIDAZO [1,2-A]AZEPINIUM DERIVATIVES FOR MYOCARDIUM PRECONDITIONING ON THE ISOLATED RAT HEART

*Yu. N. Kutovyi, M. A. Mokhort*

**Institute of Pharmacology and Toxicology of the NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine**

**Objective:** to study the ability of imidazo [1,2-a]azepinium derivatives for myocardium preconditioning.

**Material and methods.** 9 imidazo [1,2-a]azepinium derivatives, purebred laboratory rats, perfusion technique of the isolated rat heart in constant pressure, measuring of the contractile activity of the heart using a latex cylinder introduced into the left ventricle.

**Results.** The derivatives IFT\_000280 and IFT\_000281 raised the left ventricular pressure by 20–80 % depending on the dose. These derivatives showed considerable coronarodilatative activity that exceeded that for phloclaline (reference compound, ATP-dependent potassium channels activator). Used at the concentrations of  $1 \times 10^{-5}$  mole/l, they considerably (twice/thrice as much) increased the duration of contraction of isolated hearts in total ischemia in comparison with other studied compounds by 32–38 % compared to the control group.

**Conclusion.** Taking into account our results, we decided to choose the compounds IFT\_000280 and IFT\_000281 as the most promising for the myocardium preconditioning and to carry out further investigation.

**Key words:** myocardium preconditioning, ATP-dependent potassium channels, ischemia/reperfusion, isolated heart.

### **Введение**

Кратковременные периоды ишемии уменьшают повреждение миокарда, которые возникают в результате последующих длительных периодов ишемии. Этот кардиопротекторный эффект называют ишемическим preconditionированием [1]. Ранняя фаза preconditionирования продолжается в течение 1–3 ч, поздняя — 12–72 ч после запуска защитных механизмов [2]. Также установлено, что феномен preconditionирования запускается не только в ответ на ишемию, но и под действием фармакологических агентов. Такой вид preconditionирования назвали фармакологическим. Некоторые фармакологические агенты имеют подобное кардиопротекторное действие [1]. Хотя процессы триггерной и медиаторной стадий preconditionирования на сегодня еще точно не известны, исследованиями установлено, что важную роль во время ранней фазы preconditionирования играют протеинкиназы С и В, MAPK-, PI3K-, ERK1/2-сигнальные пути, NO-синтаза,  $\alpha 1$ -адренорецепторы [3]. Дальнейшие исследования выявили участие  $\alpha 1$ -адренорецепторов в процессах раннего и позднего preconditionирования [4]. Было установлено, что

митохондриальные АТФ-зависимые калиевые каналы ( $K_{ATP}$ ) также вовлечены в механизмы preconditionирования [5]. Например, их активатор диазоксид проявляет действие, подобное ранней фазе ишемического preconditionирования [6], а применение 5-гидроксидеканоата (5HD), блокатора данных каналов, делает невозможными кардиопротекторные эффекты раннего ишемического и фармакологического preconditionирования [7]. Предполагается, что митохондриальные  $K_{ATP}$  участвуют во внутриклеточной передаче сигнала во время запуска ранней фазы preconditionирования, вызванной активацией  $\alpha 1$ -адренорецепторов [8].

Фторсодержащие активаторы  $K_{ATP}$ , такие как флоаклин и тиофлокалин вызывают гиперполяризацию мембран гладкомышечных клеток коронарных сосудов, что приводит к их расширению, усилению кровообращения и снабжения миокарда питательными веществами и кислородом, а также снижают внутриклеточную концентрацию кальция [9]. В эксперименте это выразилось увеличением коронарного кровотока и повышением давления в левом желудочке [10].

В отделе фармакологии сердечно-сосудистых средств ГУ «Институт фармакологии и

токсикологии НАМН Украины» ведутся поиски эффективных соединений, способных прекондиционировать миокард, среди производных имидазо[1,2-а]азепиния, синтезированных в том же институте в отделе синтеза физиологически активных веществ под руководством доктора фарм. наук, проф. А. М. Демченко [11]. Предыдущие исследования показали, что ряд синтезированных соединений эффективно снижал тонус сосудов на фоне гиперкалиевой констрикции в условиях *in vitro* [12]. С учетом предыдущих исследований *in silico* нами было сделано предположение, что вазодилаторная активность выделенных производных может быть связана с их воздействием на митохондриальные  $K_{ATP}$ . Можно предположить, что производные имидазо[1,2-а]азепиния будут вызывать процесс прекондиционирования миокарда. В данной работе приведены результаты скрининга способности выбранных соединений прекондиционировать миокард на модели изолированного

сердца крысы. Исследовались следующие показатели: давление в левом желудочке, ЧСС,  $dp/dt_{max}$ ,  $dp/dt_{min}$ , объемная скорость коронарного кровообращения, продолжительность сокращения изолированного сердца во время ишемии.

#### Цель исследования

Изучить влияние 9 производных имидазо[1,2-а]азепиния на функционирование изолированного сердца крыс в норме и в условиях глобальной ишемии для оценки их способности прекондиционировать ишемические повреждения миокарда.

#### Материалы и методы

В эксперименте использовали 9 производных имидазо[1,2-а]азепиния под шифрами IFT\_000271, -273, -274, -275, -276, -278, -279, -280, -281. Структурные формулы соединений представлены на рисунке 1. В качестве препарата сравнения использовали активатор  $K_{ATP}$  флокалин в тех же концентрациях и тем же способом, что и исследуемые соединения.

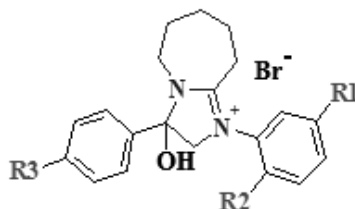


Рисунок 1 — Структурная формула производных имидазо[1,2-а]азепиния.

Для IFT\_000271: R1 = OCH<sub>3</sub>, R2 = OCH<sub>3</sub>, R3 = H; IFT\_000273: R1 = OCF<sub>2</sub>H, R2 = H, R3 = Cl;  
IFT\_000274: R1 = H, R2 = H, R3 = OCF<sub>2</sub>H; IFT\_000275: R1 = OCF<sub>2</sub>H, R2 = H, R3 = OCF<sub>2</sub>H; IFT\_000276:  
R1 = OCF<sub>2</sub>H, R2 = H, R3 = C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>; IFT\_000278: R1 = Cl, R2 = H, R3 = OCF<sub>2</sub>H; IFT\_000279: R1 = OEt, R2 = H,  
R3 = OCF<sub>2</sub>H; IFT\_000280: R1 = OCH<sub>3</sub>, R2 = H, R3 = OCF<sub>2</sub>H; IFT\_000281: R1 = CH<sub>3</sub>, R2 = H, R3 = OCF<sub>2</sub>H

Исследования проводили на изолированных сердцах нелинейных белых крыс обоих полов массой 150–300 г, разведения ООО «Биомодельсервис», согласно Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для исследовательских и других научных целей [13]. Животных наркотизировали путем внутрибрюшинного введения уретана из расчета 1,5 г/кг. Дополнительно проводили инъекцию гепарина (1000 МО) для предотвращения тромбообразования в коронарных сосудах при удалении сердца. Грудную полость вскрывали поперечным разрезом на уровне диафрагмы и удаляли сердце, которое сразу помещали в ледяной раствор Кребса-Хензеляйта, содержащий (ммоль/л): NaCl — 116,8, NaHCO<sub>3</sub> — 25, KCl — 5,9, MgSO<sub>4</sub> — 1,2, KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> — 1,2, CaCl<sub>2</sub> — 1,7, глюкозу — 12, pH = 7,4. Сердца подсоединяли к установке перфузии изолированного сердца путем канюлирования восходящей аорты. Перфузию проводили под постоянным давлением 60 мм рт. ст. раствором Кребса-Хензеляйта, который насыщали газовой смесью 95 % O<sub>2</sub> и 5 % CO<sub>2</sub>. Температуру перфузионного

раствора поддерживали на уровне 37 °С. В левый желудочек вводили латексный баллончик, соединенный с датчиком давления Ohmeda (США).

После стабилизационного периода продолжительностью 15 мин до перфузионного раствора в течение 5 мин добавляли исследуемые соединения, предварительно растворенные в ДМСО и разведенные в буфере Кребса-Хензеляйта таким образом, чтобы их концентрация в перфузионном растворе составляла для различных серий экспериментов:  $5 \times 10^{-7}$ ,  $1 \times 10^{-6}$ ,  $1 \times 10^{-5}$  моль/л, после чего сразу моделировали глобальную ишемию миокарда путем прекращения подачи перфузата. Способность исследуемых соединений изменять сократительную активность миокарда определяли по изменениям пульсового давления (разница между систолическим и диастолическим давлением в левом желудочке), ЧСС, а также по скорости сокращения ( $dp/dt_{max}$ ) и расслабления ( $dp/dt_{min}$ ) левого желудочка. Коронародилаторную активность оценивали путем измерения оттока перфузионного раствора через коронарные артерии. Замеры производили за 5 мин до введения и на 3-й мин введения исследуемого

вещества; во время ишемии установить этот показатель было невозможно в связи с перекрытием подачи перфузата. Для оценки устойчивости сердца к ишемии измеряли время от начала прекращения подачи перфузата до полной остановки сердца. Данные записывали в персональный компьютер с применением программы DataTrax2 и аналогово-цифрового преобразователя LabTrax-4/16 (World Precision Instruments).

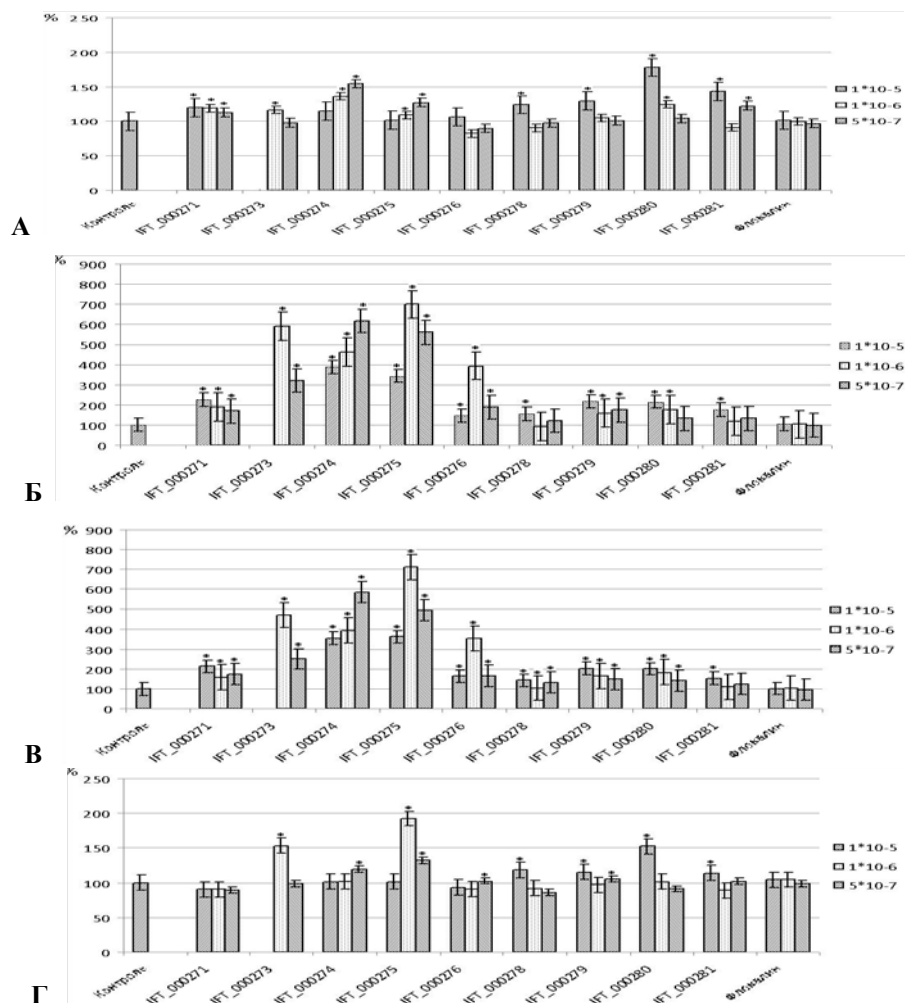
Статистический анализ полученных результатов проводили с использованием программы «Statistica», 6.0 [14]. Достоверными считались значения при  $p < 0,05$ . Результаты, представленные на рисунках, приведены в виде изменений ( $y$  %) относительно контроля.

**Результаты и обсуждение**

**1. Влияние исследуемых соединений на сократительную активность изолированных сердец**

Сократительная активность изолированных сердец в нашем исследовании оценивалась по таким показателям, как давление в левом желудочке, ЧСС,  $dp/dt_{max}$  и  $dp/dt_{min}$ . Известно, что фармакологические индукторы преконди-

ционирования, а именно активаторы  $K_{ATP}$  незначительно влияют на ЧСС, увеличивают скорость расслабления миокарда ( $dp/dt_{min}$ ), несколько повышают пульсовое давление (разница между систолическим и диастолическим давлением в левом желудочке). Анализ результатов, полученных при действии исследуемых веществ, и сравнение их с препаратом сравнения — флокалином показал, что адекватное влияние проявляют соединения IFT\_000280 и IFT\_000281. Они повышали давление в левом желудочке на 20–80 % для разных концентраций. Их действие было дозозависимым, наиболее эффективной оказалась концентрация  $1 \times 10^{-5}$  моль/л. Похожие результаты в расслаблении миокарда показали соединения IFT\_000273, IFT\_000274, IFT\_000275, которые в разы увеличивали значение  $dp/dt_{min}$ , но это явление сопровождалось также значительным повышением  $dp/dt_{max}$  и ЧСС, то есть значительно возрастала скорость сокращений, а это не является свидетельством кардиопротекции (рисунок 2).



**Рисунок 2 — Показатели сократительной активности изолированных сердец под действием исследуемых веществ (\*  $p < 0,05$  сравнительно с контролем,  $n = 6-8$ ): А — показатели пульсового давления под действием исследуемых соединений; Б — показатели  $dp/dt_{max}$  под действием исследуемых соединений; В — показатели  $dp/dt_{min}$  под действием исследуемых соединений; Г — показатели ЧСС под действием исследуемых соединений**

### 2. Коронародилататорная активность

Способность исследуемых соединений расширять коронарные сосуды оценивали путем измерения объема сердечного эффуэнта (жидкости, которая оттекает от сердца) за единицу времени до и во время действия соединений. Активация  $K_{AT\Phi}$  гладкомышечных клеток и эндотелиоцитов вызывает расширение коронарных сосудов и увеличение кровоснабжения сердца. Расширение коронарных сосудов улучшает снабжение миокарда питательными веществами, кислородом, выводит продукты обмена веществ. В результате это повышает устойчивость миокарда к ишемии и

является важным следствием прекондиционирования. Поскольку на основе предыдущих исследований [12] мы предполагаем, что исследуемые соединения могут быть активаторами  $K_{AT\Phi}$ , то увеличение коронарного кровообращения было бы важным доказательством этого предположения. И действительно, наблюдалось увеличение коронарного кровообращения. Наиболее активным соединением оказалось IFT\_000281. Большую активность проявили соединения IFT\_000271 и IFT\_000280, причем их действие значительно превосходило влияние известного активатора  $K_{AT\Phi}$  — флокалина (рисунок 3).

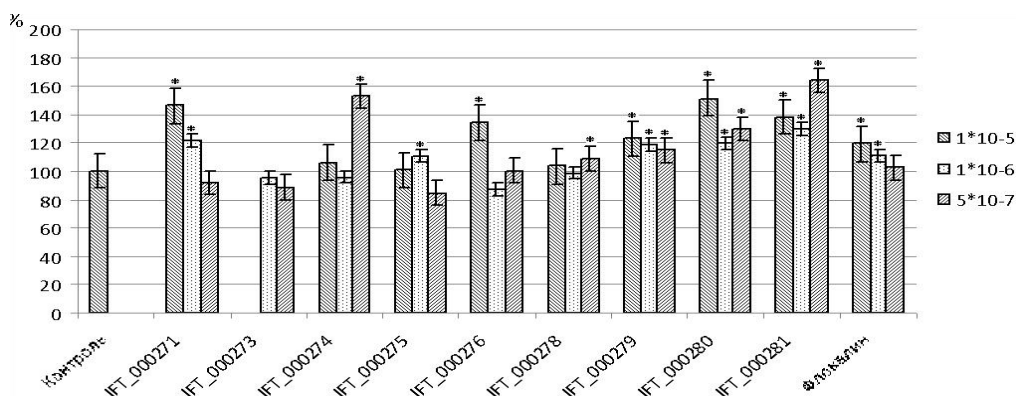


Рисунок 3 — Значения коронарного кровотока под действием исследуемых соединений (\* $p < 0,05$  сравнительно с контролем,  $n = 6-8$ )

### 3. Влияние соединений на продолжительность сокращения изолированных сердец во время ишемии

Наглядной характеристикой положительного эффекта прекондиционирования является продолжительность сокращения изолированного сердца от начала ишемии до его полной остановки. Чем лучше функциональное состояние миокарда, чем больше запасы питательных веществ и эффективный метаболизм, тем дольше сердце будет сокращаться при отсутствии кровообращения. Данный показатель рассматривался нами

как главный при определении способности исследуемых соединений к прекондиционированию миокарда. Как и следовало ожидать, соединения IFT\_000280 и IFT\_000281 в концентрациях  $1 \times 10^{-5}$  моль/л, которые к тому же оказали значительное коронародилататорное действие и улучшали сократимость миокарда, значительно (в 2–3 раза) увеличивали продолжительность сокращения изолированных сердец в условиях тотальной ишемии по сравнению с другими исследуемыми соединениями и на 32–38 % — по сравнению с контролем (рисунок 4).

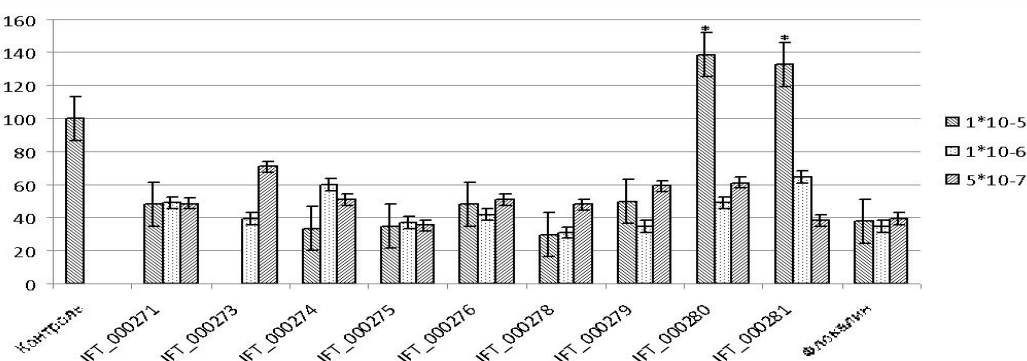


Рисунок 4 — Значения длительности работы сердца во время тотальной ишемии (\* $p < 0,05$  сравнительно с контролем,  $n = 6-8$ )

Очень важным является выбор оптимальных доз активаторов  $K_{ATP}$  с целью коррекции или предупреждения повреждений миокарда, вызванных ишемией-реперфузией. Как оказалось, положительный или отрицательный эффекты  $K_{ATP}$  зависят от дозы и места действия активатора [15]. Большие дозы могут вызвать угнетение сократительной активности миокарда. Это можно было наблюдать на примере соединения IFT\_000273, когда концентрация  $1 \times 10^{-5}$  моль/л вызвала прекращение сокращения изолированных сердец, тогда как меньшие концентрации ( $5 \times 10^{-7}$ ,  $1 \times 10^{-6}$  моль/л) оказывали положительные эффекты. Такая жесткая зависимость положительного и отрицательного эффектов от дозы в значительной степени определяется типом  $K_{ATP}$ , на который преимущественно действует соединение.  $K_{ATP}$  локализируются в клетках различных органов, а внутри кардиомиоцитов — в сарколемме и митохондриях. Если положительный характер активации митохондриальных  $K_{ATP}$  у большинства исследователей не вызывает сомнения, потому что приводит к стимуляции процессов дыхания в электронтранспортной цепи, сохранению и запасанию АТФ и уменьшению перегрузки ионами  $Ca^{2+}$ , то активация сарколеммальных  $K_{ATP}$  может повлечь негативные последствия в связи с резким уменьшением времени потенциала действия и рефрактерного периода, что может закончиться нарушением ритма и даже фибрилляцией желудочков [16]. Большинство исследователей протекторные свойства приписывают  $K_{ATP}$  именно митохондриального типа, а использование активаторов  $K_{ATP}$  плазматеммы в клинике довольно проблематично, ведь они кроме негативного влияния на потенциал действия кардиомиоцитов препятствуют освобождению инсулина с панкреатических  $\beta$ -клеток (что недопустимо при диабете), могут усиливать освобождение катехоламинов, вызывать гипотонию [15, 16].

Хотя неизвестно, какой тип  $K_{ATP}$  активируют производные имидазо[1,2-а]азепиния (для этого нужно провести дополнительные исследования), полученные результаты позволяют зафиксировать положительное влияние некоторых из выбранных соединений (прежде всего, IFT\_000280 и IFT\_000281) на показатели функционирования изолированного сердца крысы.

Исходя из полученных результатов, целесообразно выделить соединения IFT\_000280 и IFT\_000281 как самые активные в плане preconditionирования миокарда и провести

их углубленное исследование с целью установления их наиболее эффективной концентрации, их влияния на размер зоны инфаркта и биохимические показатели.

### Выводы

В результате скрининговых исследований способности 9 производных имидазо[1,2-а]азепиния к preconditionированию ишемических повреждений миокарда на модели изолированного сердца крысы были отобраны для дальнейших исследований 2 соединения, проявлявшие максимальную кардиопротекторную активность — IFT\_000280 и IFT\_000281.

### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Anaesthetics and cardiac preconditioning. Part I. Signalling and cytoprotective mechanisms / M. Zaugg [et al.] // Brit. J. Anaesth. — 2003. — Vol. 91. — P. 551–565.
2. Noradrenaline reduces ischemia-induced arrhythmia in anesthetized rats: involvement of alpha1-adrenoreceptors and mitochondrial K ATP channels / A. Imani [et al.] // J. Cardiovasc. Electrophysiol. — 2008. — Vol. 19. — P. 309–315.
3. Alpha-1-adrenoceptor subtype selective regulation of connexin 43 expression in rat cardiomyocytes / D. M. Rojas Gomez [et al.] // Naunyn. Schmiedeberg. Arch. Pharmacol. — 2008. — Vol. 377. — P. 77–85.
4. Ischemic preconditioning prevents reperfusion heart injury in cardiac hypertrophy by activation of mitochondrial KATP channels / K. G. Rajesh [et al.] // Int. J. Cardiol. — 2004. — Vol. 96. — P. 41–49.
5. Activation of mitochondrial ATP-sensitive potassium channels delays ischemia-induced cellular uncoupling in rat heart / Y. L. Shen [et al.] // Acta. Pharmacol. Sin. — 2004. — Vol. 25. — P. 22–28.
6. A role of opening of mitochondrial ATP-sensitive potassium channels in the infarct size-limiting effect of ischemic preconditioning via activation of protein kinase C in the canine heart / O. Tsukamoto [et al.] // Biochem. Biophys. Res. Commun. — 2005. — Vol. 338. — P. 1460–1466.
7. The influence of mitochondrial KATP-channels in the cardioprotection of preconditioning and postconditioning by sevoflurane in the rat in vivo / D. Obal [et al.] // Anesth. Analg. — 2005. — Vol. 101. — P. 1252–1260.
8. Gao, H. Activation of alpha1B-adrenoceptors alleviates ischemia/reperfusion injury by limitation of mitochondrial  $Ca^{2+}$  overload in cardiomyocytes / H. Gao, L. Chen, H. T. Yang // Cardiovasc. Res. — 2007. — Vol. 75. — P. 584–595.
9. Мойбенко, О. О. Эндогенные механизмы кардиопротекции как основа патогенетической терапии заболеваний сердца / О. О. Мойбенко, В. Э. Досенко, О. М. Пархоменко. — К.: Наукова думка, 2008. — 520 с.
10. Дослідження кардіопротекторних ефектів нового фторвмісного активатора АТФ-залежних калієвих каналів / Р. Б. Струтинський [та ін.] // Фізіологічний журнал. — 2001. — Т. 47, № 2. — С. 16–23.
11. Патент на полезную модель № 73591 «Похідні 1-феніл-3-арил-3-гідрокси-2,3,6,7,8,9-гексагідро-5H-імідазо[1,2-А]азепінію, що проявляють міотропну спазмолітину активність». З. № u 2012 04579, от 25.09.2012.
12. Геращенко, І. Токोलітична активність похідних імідазо[1,2-]азепінію / І. Геращенко // Фармакологія та лікарська токсикологія. — 2012. — Т. 31, № 6 — С. 37–41.
13. Европейская конвенция о защите позвоночных животных, которые используются в исследовательских и других научных целях. [Электронный ресурс] — Режим доступа: [http://www.zakon.rada.gov.ua/laws/show/994\\_137](http://www.zakon.rada.gov.ua/laws/show/994_137).
14. Ланач, С. Н. Статистика в науке и бизнесе / С. Н. Ланач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. — Киев: Морион, 2002. — 640 с.
15. Coetzee, W. A. ATP-sensitive potassium channels and myocardial ischemia: why do they open? / W. A. Coetzee // Cardiovasc. Ther. — 1992. — Vol. 6. — P. 201–208.
16. Bratnagar, A. Modulation of  $K_{ATP}$  channels to protect the ischemic myocardium: clinical implications / A. Bratnagar, R. Bolli // Exp Clin Cardiol. — 1999. — Vol. 4, № 1. — P. 20–22.

Поступила 07.07.2015