

МОДУЛАЦИЈА КАЛИЈУМСКИХ КАНАЛА МИОМЕТРИЈУМА

Митић Р.¹, Вукићевић Д.², Релић Г.³

¹Институт за фармакологију, Медицински факултет Приштина, Косовска Митровица

²Институт за патологију, Медицински факултет Приштина, Косовска Митровица

³Гинеколошко-акушерска клиника, Медицински факултет Приштина, Косовска Митровица

MODULATION OF POTASSIUM CHANNELS OF THE MYOMETRIUM

Митић Р.¹, Вукићевић Д.², Релић Г.³

¹Institute of Pharmacology, Medical Faculty Priština, Kosovska Mitrovica

²Institute of Pathology, Medical Faculty Priština, Kosovska Mitrovica

³Clinic of Gynecology and Obstetrics, Medical faculty Priština, Kosovska Mitrovica

SUMMARY

Modulation of potassium channels is a recent modern approach to experimental and clinical investigation of potential better tocolytic medications. Assuming that potassium channels are by far the largest category of cellular ion channels, they are of crucial importance for the regulation of uterine smooth muscle tone. In the vast category of potassium channels, Maxi-K and BKCa (highly conductive, calcium-activated channels) are considered the main channels in the myometrium. It is believed that those have a key role in the modulation of uterine contractility and the homeostasis of myometrial calcium. The total number of Maxi-K channels is doubled during the onset of labor, compared to their number in pregnant and non-pregnant myometrium. We also keep getting more familiar with the characterization and control of myometrial potassium channels. Certain effects of pharmacological potassium channel modulators in isolated parts of both human and animal, both pregnant and non-pregnant myometrium will be presented in this article. Even though there have been a lot of studies on this subject, not many of them mentioned the role and modulation of potassium channels during human labor. We are still looking for the substances that will perform best in the treatment of possible miscarriages and early labor; although the use of beta-sympathomimetics and calcium channel antagonists has been a major breakthrough in treatment of these pregnancy disorders. Using new tocolytic medications and a selective approach to cases of early labor, along with the use of other adequate measures, could improve the treatment of early labor in the future.

Keywords: Potassium channels, Myometrium.

САЖЕТАК

Модулација калијумских канала је од скоро постала модеран приступ за експериментална и клиничка истраживања у непрекидном трагању за бољим токолитичким лековима. С обзиром на то да су калијумски канали највећа категорија јонских канала у ћелији, њихов значај у регулацији тонуса глатких мишића материце је пресудан и неизбежан. У огромној породици калијумских канала Maxi-K/BKCa (високопроводни, калцијумом активирани канали), су главни калијумски канали у миометријуму. Сматра се да имају кључну улогу у модулацији материчне контрактилности и хомеостази миометријског калцијума. Укупан број Maxi-K канала се на почетку порођаја повећа двоструко у односу на вредност у негравидном и гравидном миометријуму. Разумевање карактеризације и контроле миометријалних калијумских канала сваки дан све више расте. У овом раду приказани су неки ефекти фармаколошких модулатора калијумских канала на изолованом органу анималног и хуманог негравидног и гравидног миометријума. И поред огромног броја истраживања спроведених на ову тему, мало је студија обрадило улогу и модулацију јонских канала за време хуманог порођаја. Трагање за најбољим супстанцама у лечењу претећих побачаја и превремених порођаја још увек није завршено, иако је откриће и употреба бета-симпатикомиметика и антагониста калцијумских канала у последњих пар деценија представљало значајну корист у третману ових поремећаја у гравидитету. Увођење нових токолитичких лекова и селективан приступ сваком превременом порођају, уз примену осталих адекватних мера и поступака, могло би у будућности да допринесе бољем третману превремених порођаја.

Кључне речи: Калијумски канали, Миометријум.

УВОД

Калијумски канали су најбројнија и најхетерогенија врста јонских канала. Имају централну улогу у функционисању скоро сваке живе ћелије. (1).

До данас је у расположивој литератури описан велики број различитих типова и подтипова калцијумских канала. Сваки тип (подтип) K⁺-канала има посебну

физиолошку улогу у организму, а њихова дистрибуција се разликује зависно од врсте ткива и органа. Смештени су у мембранама различитих типова глатких мишићних ћелија, срца, различитих типова нервних ћелија, као и у многим другим органима (2-4).

Пре 1987. године није се готово ништа знало о структури и (под)типovima K^+ -канала. Разлози за то су многобројни. Структурне методе високе резолуције као што су рентгенска кристалографија и NMR спектроскопија веома су мало или недовољно применљиве на протеинске мембране. Управо због тога што се тешко може одредити структура тих протеина научници морају на основу неких других података да постављају разне хипотезе у вези са начином функционисања тих протеина. Затим, недостатак бројних лиганда за њихову активацију или блокирање умногоме је на самом почетку истраживања такође успорио спознају калијумских канала (5, 6).

Откриће бројних животињских отрова (апамин, карибдотоксин и др.) који имају особину да високо селективно блокирају поједине (под)типове K^+ -канала, затим увођење нових електрофизиолошких метода (које омогућавају да се испитује спроводљивост кроз појединачне јонске канале) много је допринело у стицању нових сазнања о калијумским каналима (7).

Као и у свакој научној области, када се за релативно кратко време дође до огромног броја информација, тада литература постаје готово непрегледна и тешко читљива. Примера ради, терминологија калијумских канала је у најмању руку конфузна. Док су електрофизиолози прозаично именовали K^+ струје на основу њихових функционалних својстава, дотле су генетичари називали гене (који кодирају различите (под)типове калијумских канала) на чудноват начин према фенотипу везаном за мутације. Додуше, молекуларни биолози су увели рационалну номенклатуру (али, неприхватљиво тешку за памћење) која је у складу са подацима о секвенци аминокиселина у протеину јонског канала (8-13).

Калијумски канали се сврставају у три главне класе: 1) Волтажни калијумски канали (*voltage-gated potassium channels*), 2) Улазно-исправљачки калијумски канали (*inwardly rectifying potassium channels*) и 3) Канали са доменом са две поре (*two-pore domain potassium channels*)

1) Волтажни калијумски канали. Волтажни калијумски канали састоје се од 6 трансмембранских домена, од којих један служи као волтажни сензор који отвара канал кад је мембрана деполарисана. Ову групу чине три главна типа волтажних калијумских канала: а) Волтажно-сензитивни (касно исправљачки) K^+ -канали (K_v), б) KCNQ канали, в) Eag-слични K^+ -канали. У ову групу сврставају се и 3 подтипа Ca^{2+} -сензитивних K -канала (велики, BK; средњи, IK; и мали, SK).

2) Улазно исправљачки к-канали (Kir). Ови канали омогућавају калијуму да много брже уђе у ћелију него да изађе из ње. Ови канали се регулишу интеракцијама са G-протеинима, а мењају их инхибиторни ефекти великог броја агониста који делују на рецепторе везане за G-протеине.

3) Канали са доменом са две поре. Недавно су откривени, па су недовољно познати. Идентификовано

је неколико (под)типова (TWIK, TRAAK, TREK, TASK итд.). Они омогућавају пропуштање калијума из ћелије и испољавају јак реполаришући утицај у супротстављању било ком покушају експитације. Могу допринети проводљивости калијума у мировању код многих ћелија и осетљиви су на регулацију преко G-протеина; неки подтипови (TREK калијумски канали) учествују у дејству испарљивих анестетика. Активацијом овог канала, у присуству мале концентрације неких испарљивих анестетика, смањује се експитабилност мембране (14).

TREK-1 калијумски канали заступљени су и у гравидном и негравидном миомеријуму. Активност TREK-1 калијумских канала у миомеријуму знатно је већа за време порођаја у односу на друга физиолошка стања (15).

Модулатори калијумских канала

Модулација јонских канала је од скора постала модеран приступ за експериментална и клиничка истраживања у непрекидном трагању за бољим лековима. После деценија у којима су доминирали блокатори калијумских канала, сада су у жижи интересовања модулатори калијумских канала (16).

Модулација калијумских канала може бити ендогена и фармаколошка. Ендогена модулација остварује се великим бројем супстанци које се перманентно синтетичу у организму. У ендогене модулаторе спадају: аденозин, EDHF (ендотел-зависни-хиперполаришући фактор), NO, простаглицин, VIP (вазоактивни интестинални пептид), CGRP (калцитонин-ген-зависни пептид), PIP2 (продукт разградње), соматостатин и др. Наведене супстанце узрокују отварање калијумских канала (17-21).

Фармаколошка модулација укључује велики број синтетичких супстанци које могу да блокирају или активирају калијумске канале.

Међу најпознатије *блокаторе* убрајамо: неорганске катјоне (литијум, цезијум, баријум, жива и цинк), природне токсине (апамин, карибдотоксин, маргатоксин, ноксиустоксин, титиустоксин, дендротоксин, ибериотоксин, лиуротоксин, конотоксин, стрихнин, фалоидин, капсаицин, калиотоксин и остали) и лекове (глибенкламид, толбутамид, толазамид, глибурид, амјодарон, бретилијум, бетанидин, клофилијум, соталол, дофетилид, ибутилид, терфенадин, астемизол, клотримазол и остали) (22-26).

Групу *активатора* (отварача) калијумских канала чине: пинацидил, кромакалим, левкромакалим, априкалим, никорандил, SG209 (супстанца слична никорандилу), NS1619 (селективни отварач ВКСа калијумских канала), BRL38227, RP49456 и др. Хемијска структура ових супстанци је различита. Прва синтетисана супстанца из ове групе лекова је био кромакалим. Отварање канала и изласком јона калијума из ћелије повећава се још више физиолошки негативни електростатички потенцијал унутрашњости ћелије у односу на позитиван електростатички потенцијал изван ћелије. Овај процес назван хиперполаризација, спречава деполаризацију мембране, а тиме и улазак јона калијума у ћелије, што се нормално уз инфлукс јона Na^+ одиграва приликом сваке деполаризације. Смањење концентра-

ције јона Ca^{2+} у ћелијама, блокира многе целуларне процесе (27, 28).

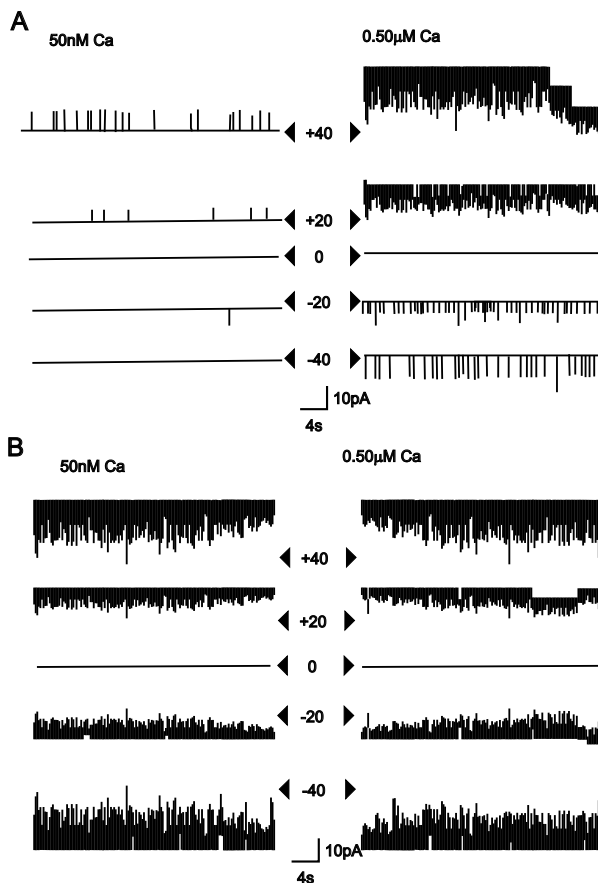
Треба имати у виду да отварачи калијумских канала још увек нису клинички испитани (изузетак је никорандил) и да ће тек по завршетку више клиничких студија које су у току, моћи да се правилно процени ефикасност њихове терапијске примене. У Србији ови лекови нису у промету, а у свету је регистровано више лекова из ове групе: пинацидил, кромакалим, левкромакалим и никорандил. Сви регистровани лекови користе се једино у терапији артеријске хипертензије (изузетак је никорандил који се користи и у терапији коронарне болести) (29, 30).

Модулација калијумских канала миометријума

Јасно је да се миометријум трансформише из релативно мирног стања за време трудноће до максималне контрактилне активности за време порођаја (31). Такође је познато да је статус контрактилности материчних глатких мишића суштински повезан са активношћу великог броја јонских канала. Калијумски канали су највећа категорија јонских канала у ћелији, стога је неизбежан и пресудан њихов значај у регулацији тонуса глатких мишића материце. У породици калијумских канала $Maxi-K/VKCa$ (високопроводни, калцијумом активирани канали), су главни калијумски канали у миометријуму. Сматра се да имају кључну улогу у модулацији материчне контрактилности и хомеостазе миометријског калцијума. Укупан број $Maxi-K$ канала се на почетку порођаја повећа на 15%, док је њихова релативна бројка у негравидном и гравидном миометријуму 9%. Молекуларни механизми укључени у регулацију контрактилности материчних глатких мишића за време гравидитета и порођаја још увек нису довољно проучени. Доказано је да калијумски канали велике проводљивости ($VKCa$) на почетку и за време порођаја губе осетљивост на повећану концентрацију јона Ca^{2+} . Десетоструко повећање интрацелуларног нивоа јона Ca^{2+} (са 50nM на 500nM) не утиче на отварање $VKCa$ калијумских канала за време порођаја, док у гравидном утерусу, пре порођаја постоји позитивна корелација између концентрације и повећане активности миометријалног мишића (слика 1)(32).

Међу првим радовима у литератури се наводе истраживања Piper I. и сар. (1989, 1990). На препарату изолованог утеруса пацова третираног окситоцином (0.2 nM), кромакалим, RP49456 и пинацидил показују сличну потенцију у смислу релаксације (средње вредности pD2 су: 6,4, 6,0 и 6,2), док миноксидил сулфат показује слабији релаксантни ефекат (pD2 = 4.7). Глибенкламид конкурентно антагонизује кромакалим и RP 49356 (средње вредности pA2 су: 6.57 и 7.0). Кромакалим (1 и 10 mM), RP 49356 (1 и 10mM), пинацидил (1 mM) и миноксидил сулфат (100 mM) супримирају спазам изазван ниским концентрацијама (мањим од 40 mM), али не и једнаким или већим концентрацијама од 40 mM раствора калијумхлорида (KCl) (33, 34).

Пинацидил у концентрацији од (10 mM) инхибира спонтане контракције и хиперполаризацију мезотубаријалне ћелијске мембране негравидног заморчета (са вредношћу од око 7 mV) (35).



Слика 1. - Однос интрацелуларне концентрације јона Ca^{2+} и активности гравидног пре порођајног миометријалног мишића (А) и за време порођаја (Б). Уочити (под Б) да десетоструко повећање интрацелуларног нивоа јона Ca^{2+} (са 50nM на 0,5µM) не утиче (или врло слабо утиче) на отварање $VKCa$ калијумских канала за време порођаја. (32)

Пинацидил и кромакалим постижу релаксантни ефект глатког мишића утеруса пацова изазваним изопреналином и хистамином. Релаксантни одговор пинацидила и кромакалима се може поништити конкурентивним механизмом уз помоћ прокаина (36).

Снажан релаксантни ефект на гравидни хумани миометријум има супстанца NS-1619, делујући на $VKCa$ (37).

Третирањем глатких мишића (добијених биопсијом утеруса жена које су се породиле царским резом) пинацидилем концентрације 0,4mM/L постиже се релаксација. Иначе, ефекат релаксације пинацидилем се може поништити уз помоћ 500nM/L карибдотоксином или 10mM/L глибенкламидом (38).

Априкалим (1 и 10mmol/L) и BR38227 (1 и 10 mmol/L) антагонизују контракције изазване са 10 и 20 mmol/L, али не и високим концентрацијама (40 и 80 mmol/L) KCl (39).

Кромакалим и пинацидил у распону концентрација 10^{-9} до 10^{-5} M могу поништити спонтане контракције миометријума или контракције изазване вазопресином (40). Левкромакалим и пинацидил могу снажно антагонизовати контракције постигнуте са 0,5nmol/L

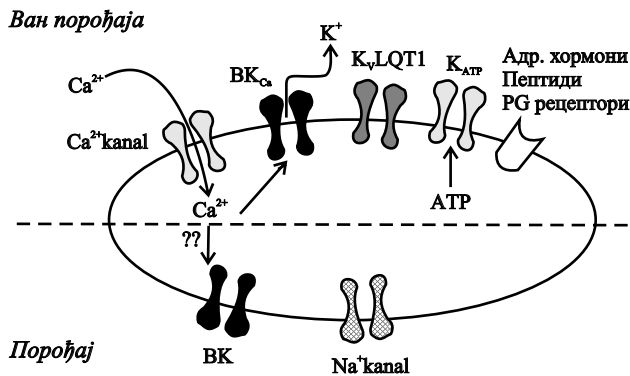
окситоцином, као и контракције изазване са 10 и 20 mmol/L, али не и високим концентрацијама (40 и 80 mmol/L) KCl (41).

Никорандил, некомпетитивно антагонизује спастичке ефекате глатких мишића утеруса пацова изазване серотонином, хистамином и окситоцином у *in vitro* експерименту (42).

У огледу изведеном у *in vitro* околностима на козјем гравидном миометријуму пинацидил (0,3-3 mM) у зависности од концентрације смањује контрактилни одговор индукован окситоцином (10-5-10-2 i.j.) (43).

Најновија истраживања спроведена на изолованом негравидном хуманом материјалу добијеним након девет хистеректомија, показала су да SG209 (супстанца слична никорандилу) у концентрацији од 10 mM изазива значајну релаксацију глатког мишића миометријума под дејством 55mM раствором KCl. Од стране Pajimala K. и сар. (2006) предлаже се његова примена заједно са никорандилом у клиничким условима (44).

Разумевање карактеризације и контроле миометријалних калијумских канала (посебно калијум-



Слика 2. - Јонски канали присутни у хуманој миометријалној ћелији. Приложени модел приказује улогу BKCa канала у успостављању мирног стања за време гравидитета. Веза између повећања интрацелуларног Ca²⁺ и активације BK канала на почетку порођаја, је још увек непозната. (45)

ских канала високе проводљивости) сваким даном све више расте. И поред тога, мало је студија обрадило улогу и модулацију јонских канала за време хуманог порођаја. Khan R.N. и сар. (2001) претпоставили су да ће доћи до драматичних промена у улози Ca²⁺ и његовој вези са BKCa каналима. Како је Ca²⁺ неопходан за контракцију миометријума, схватање тога је основно за развој нових лекова који делују на миометријалне јонске канале. (Слика 2). (45)

Досадашње научне студије прилично јасно показују да су миометријални јонски канали нове мете лекова који ће се користити терапеутски за третман превременог порођаја.

ЗАКЉУЧАК

Калијумски канали су најбројнија и најхетерогенија врста јонских канала. Имају централну улогу у функционисању скоро сваке живе ћелије.

Калијумски канали играју врло важну улогу у регулацији тонуса глатких мишића материце.

Разумевање карактеризације и контроле миометријалних калијумских канала сваким даном све више расте. И поред тога, мало је студија обрадило улогу и модулацију јонских канала за време хуманог порођаја.

Трагање за најбољим супстанцама у лечењу претећих побачаја и превремених порођаја још увек није завршено, иако је откриће и употреба бета-симпатикомиметика и антагониста калцијумских канала у последњих пар деценија представљала значајну корист у третману ових поремећаја у гравидитету.

Увођењем нових токолитичких лекова и селективном приступу сваком превременом порођају, уз примену осталих адекватних мера и поступака, могло би у будућности да допринесе бољем третману превремених порођаја.

ЛИТЕРАТУРА

- Milčić M., Zarić S.: Određena je struktura i otkriven mehanizam selektivnosti kalijumovog kanala, Hemijski pregled 2001; 42(5) 101-4.
- Laurence D.R., Bennett O.N., Brown M.J.: Clinical Pharmacology, 8th edition, Churchill Livingstone. Edinburgh 1997.
- Mitić R.: Kalijumski kanali i modulatori kalijumskih kanala. In: Relić G. Savremena tokolitička terapija i prevremeni porođaj. Kosovska Mitrovica, str. 206-19, 2007.
- Kaplan N.M.: Management of hypertensive emergencies. Lancet 1994;344:1335-8.
- Baumann, A., Krah-Jentgens, I., Mueller, R., Muller-Holtkamp, F., Seidel, R., Kecskemethy, N., Casal, J., Ferrus, A., Pongs, Pongs. Molecular organization of the maternal effect region of the Shaker complex of Drosophila: characterization of an IA Channel transcript with homology to vertebrate Na⁺ channel. EMBO J. 1987;6:3419-29.
- Papazian D.M., Schwarz T.L., Tempel B.L., Jan Y.N., Jan L.Y.: Cloning of genomic and complementary DNA from Shaker, a putative potassium channel gene from Drosophila. Science. 1987;237:749-753.
- Koyano K., Tanaka K., Kuba K.: A patch-clamp study on the muscarine-sensitive potassium channel in bullfrog sympathetic ganglion cells. J. Physiol. 1992; 454: 231-246.
- Pongs O.: Potassium channel nomenclature: a personal view. Trends Pharmacol Sci. 1993; 14(12):435.
- Chandy KG, Gutman GA.: Nomenclature for mammalian potassium channel genes. Trends Pharmacol Sci. 1993;14(12): 434.
- Spedding M, Vanhoutte PM.: Channel nomenclature: IUPHAR recommendations. Trends Pharmacol Sci. 1993;14(12): 435-6.
- Wei A.D., Gutman G.A., Aldrich R., Chandy K.G., Grissmer S., Wulff H.: International Union of Pharmacology. LII. Nomenclature and molecular relationships of calcium-activated potassium channels. Pharmacol Rev. 2005;57(4):463-72.
- Gutman G.A., Chandy K.G., Grissmer S., Lazdunski M., Mc Kinnon D., Pardo L.A., Robertson G.A., Rudy B., Sanguinetti M.C., Stuhmer W., Wang X.: International Union of Pharmacology. LIII. Nomenclature and molecular relationships of voltage-gated potassium channels. Pharmacol Rev. 2005;57(4):473-508.
- Goldstein SA, Bayliss DA, Kim D, Lesage F, Plant LD, Rajan S.: International Union of Pharmacology. LIV. Nomenclature and molecular relationships of two-P potassium channels. Pharmacol Rev. 2005;57(4):527-40.

14. Franks NP, Lieb WJ: Background K⁺ channels: an important target for volatile anesthetics. *Nat Neurosci*, 1999, (2):395-6.
15. Hansen ET, Buxton IL: Expression of stretch-activated potassium channels in human myometrium. *Info Proceedings of the Western Pharmacology Society*, 2005(48):44-8.
16. Kažić T., Gojković Bukarica Lj.: Ion channels and drug development focus on potassium channels and their modulators. *Medicine and biology*, 1999;6(1)23-30.
17. Robertson DW, Steinberg MI.: Potassium channel modulators: scientific applications and therapeutic promise. *J Med Chem*. 1990 Jun;33(6):1529-41.
18. Liegeois JF, Mercier F, Graulich A, Graulich-Lorge F, Scuvee-Moreau J, Seutin V.: Modulation of small conductance calcium-activated potassium (SK) channels: a new challenge in medicinal chemistry. *Curr Med Chem*. 2003 Apr;10(8):625-47.
19. Nardi A, Calderone V, Chericoni S, Morelli I.: Natural modulators of large-conductance calcium-activated potassium channels. *Planta Med*. 2003 Oct;69(10):885-92.
20. Dalby-Brown W, Hansen HH, Korsgaard MP, Mirza N, Olsen SP.: K(v)7 channels: function, pharmacology and channel modulators. *Curr Top Med Chem*. 2006;6(10):999-1023.
21. Lawson K, McKay NG.: Modulation of potassium channels as a therapeutic approach. *Curr Pharm Des*. 2006;12(4):459-70.
22. Modzelewska B, Kostrzewska A, Sipowicz M, Kleszczewski T, Batra S.: Apamin inhibits NO-induced relaxation of the spontaneous contractile activity of the myometrium from non-pregnant women. *Reprod Biol Endocrinol*. 2003; 1: 8.
23. Shah J, Pant HC.: Potassium-channel blockers inhibit inositol trisphosphate-induced calcium release in the microsomal fractions isolated from the rat brain. *Bioch. J*. 1988; 250(2): 617-620.
24. Klemic KG, Shieh CC, Kirsch GE, Jones SW.: Inactivation of Kv2.1 potassium channels. *Biophys J*. 1998 Apr; 74(4): 1779-1789.
25. Olamendi-Portugal T, Gómez-Lagunas F, Gurrola GB, Posani LD.: A novel structural class of K⁺-channel blocking toxin from the scorpion *Pandinus imperator*. *Biochem J*. 1996 May 1; 315(Pt 3): 977-981.
26. Goldstein SA, Miller C.: Mechanism of charybdotoxin block of a voltage-gated K⁺ channel. *Biophys J*. 1993 Oct; 65(4): 1613-1619.
27. Gribble FM, Reimann F.: Pharmacological modulation of K(ATP) channels. *Biochem Soc Trans*. 2002 Apr;30(2):333-9.
28. Salataa JJ, Selnickb HG, Lynch JJ Jr.: Pharmacological modulation of I(Ks): potential for antiarrhythmic therapy. *Curr Med Chem*. 2004 Jan;11(1):29-44.
29. Jahangir A, Terzić A, Shen WK.: Potassium channel openers: therapeutic potential in cardiology and medicine. *Expert Opin Pharmacother*. 2001 Dec; 2(12):1995-2010.
30. Jahangir A, Terzic A.: K(ATP) channel therapeutics at the bedside. *JMol Cell. Cardiol*. 2005 Jul;39(1):99-112.
31. Ashford M.L., Arulkumaran S., Khan R.N.: Down-regulation of the alpha- and beta-subunits of the calcium-activated potassium channel in human myometrium with parturition. *Biology Of Reproduction*, 2003 Jun;68(6):2135-41.
32. Khan, R. N., Smith, S. K., Morrison, J. J. & Ashford, M. L. J.: Ca²⁺-dependence and pharmacology of large-conductance K⁺ channels in nonlabour and labour uterine myocytes. *American Journal of Physiology*. 1997;273, C1721-C1731.
33. Piper I., Hollingsworth M.: Cromakalim, RP49356, pinacidil and minoxidil sulphate in the rat uterus and their antagonism by glibenclamide. *Smooth Muscle Research Group. Br J Pharmacol*. 1989 Dec;98 Suppl:807P.
34. Piper I., Minshall E., Downing S.J., Hollingsworth M., Sadraei H.: Effects of several potassium channel openers and glibenclamide on the uterus of the rat. *Br J Pharmacol*. 1990; 101(4):901-7.
35. Lydrup M.L.: Role of K⁺ channels in spontaneous electrical and mechanical activity of smooth muscle in the guinea-pig mesotubarium. *J Physiol*. 1991 Feb;433:327-40.
36. Mehta A.A., Dave K.C., Goyal R.K.: Involvement of K⁺ channels in the relaxant responses to various agonists in estrogen primed rat uterus. *Indian J Physiol Pharmacol*. 1995;39(2): 140-4.
37. Smith S.K., Ashford M.L.: Contribution of calcium-sensitive potassium channels to NS1619-induced relaxation in human pregnant myometrium. *Human Reproduction (Oxford, England)*, 1998 Jan;13(1):208-13.
38. Morrison J.J., Smith S.K., Ashford M.L.: Activation of large-conductance potassium channels in pregnant human myometrium by pinacidil. *American Journal Of Obstetrics And Gynecology*, 1998 May;178(5):1027-34.
39. Hollingsworth M., Hughes S.J., Piper I.T., Maresh M.J.: Inhibition of contractions of the isolated human myometrium by potassium channel openers. *American Journal Of Obstetrics And Gynecology*, 1993;168(3 Pt 1):953-60.
40. Laudanski T., Batra S.: Inhibition of contractile responses of human myometrium and intramyometrial arteries by potassium channel openers. *Acta Obstetrica Et Gynecologica Scandinavica*, 1996;75(10):886-91.
41. Ashford M.L., Khan R.N., Smith S.K.: The effects of potassium channel openers on isolated pregnant human myometrium before and after the onset of labor: potential for tocolysis. *American Journal Of Obstetrics And Gynecology*, 1993 Nov; 169(5):1277-85.
42. Barcenilla A., Alamo C., Carvajal A., Garcia-Pozo J., Velasco A.: Effect of nicorandil upon different guinea-pig and rat isolated organ preparations in vitro. *Arzneimittelforschung*. 2000 Apr;50(4):341-4.
43. Sarkar S.N., Mishra S.K., Raviprakash V.: Effects of calcium channel blocker, mibefradil, and potassium channel opener, pinacidil, on the contractile response of mid-pregnant goat myometrium. *Indian Journal Of Experimental Biology*, 2005; 43(9):795-801.
44. Parimala K., Peedicayil J., Peedicayil, A., Nelson A., Ernest N.: The effect of a nicorandil congener on isolated human myometrium. *European Journal of Obstetrics & Gynecology & Reproductive Biology*, 2006;126(2):176-9.
45. Khan R.N., Matharoo-Ball B., Arulkumaran S., Ashford M.: Potassium channels in human myometrium, *Experimental Physiology*, 2001; 86(2):255-264.