

9. Morris C. J. Carrageenan-induced paw edema in the rat and mouse / C. J. Morris // *Methods in molecular biology*. – 2003. – Vol. 225. – P. 115–121.

10. Кравченко И. А. Физико-химические основы усиления трансдермального введения лекарственных препаратов / И. А. Кравченко, А. С. Андронати, В. Б. Ларионов. – Одесса : Астропринт, 2002. – 27 с.

11. Головенко Н. Я. Биохимическая фармакология пролекарств / Н. Я. Головенко, И. А. Кравченко. – Одесса : Экологія, 2007. – 358 с.

12. Противовоспалительное действие терапевтического и низкочастотного ультразвука на модели воспалительного процесса у крыс / А. А. Коберник, И. А. Кравченко, А. И. Александрова [и др.] // *Биофизика*. – 2013. – Т. 58, вып. 3. – С. 540–546.

13. Долгов В. В. Лабораторная диагностика нарушения обмена белков : пособие для врачей / В. В. Долгов, О. П. Шевченко. – М. : Наука, 2002. – 67 с.

2. Belotskii S.M., Avtalion R.R. Inflammation. Mobilization of cells and clinical effects. Moscow, Beanom 2008.

3. Chesnokova N.P. Inflammation: etiology, pathogenesis, pathogenetic substantiation of principles of treatment Sarata. Univ. Saratov State Medical University 2008. 120 p.

4. Rainsford K.D. Fifty years since the discovery of ibuprofen. *Inflammopharmacology* 2011, Dec; 19 (6): 293-297. PubMed PMID: 22120888

5. Boureau F., Pelen F., Verriere F. et al. Evaluation of Ibuprofen and Paracetamol analgesic activity using a sore throat pain model. *Clin Drug Invest.* 1999; 17 (1): 1-8.

6. Nasonov E.L. The use of NSAIDs: therapeutic aspects. *RMZh* 2003; 10 (4): 212.

7. Schwab Jan M., Chiang Nan, Arita Makoto, Serhan Charles N. Resolvin E1 and protectin D1 activate inflammation-resolution programme. *Nature* 2007; 447: 869-874.

8. Kravchenko I.A., Pristupa B.V., Kiryeva M.V., Kobernik A.O. Anti-inflammatory activity of new esters of ibuprofen when administered transder-

mal. *Visnyk ONU. Seriya Biologiya* 2015; 20; 1 (36): 171-176

9. Morris C.J. Carrageenan-induced paw edema in the rat and mouse. *Methods Mol. Biol* 2003; 225: 121.

10. Kravchenko I.A., Andronati A., Larionov V.B, Physico-chemical basis of strengthening the transdermal delivery of drugs, Odessa, "Astroprint", 2002, 27 p.

11. Golovenko N.Ya., Kravchenko I.A. Biochemical Pharmacology prodrugs. Odessa, Ekologiya 2007. 358 p.

12. Kobernik A.A., Kravchenko I.A., Aleksandrov I.A., Pristupa B.V., Lepyh Y.I., Snehur P.A. Anti-inflammatory therapeutic action and low-frequency ultrasound on a model of inflammation in rats. *Biofizika* 2013; 58 (3): 540-546

13. Dolgov V.V., Shevchenko O.P. Laboratory diagnostics of proteins metabolism failure. Moscow, Nauka, 2002. 67 p.

REFERENCES

1. Muggia F. PEGylated liposomes with downorubicine. *From Research to Practise* 2001; 3, 1: 1-3.

Надійшла 10.10.2016
Рецензент д-р мед. наук,
проф. П. Б. Антоненко

УДК 615.22:616.127-002:615.015

Г. І. Степанюк¹, М. В. Сокирко¹, Н. Г. Степанюк¹, Ф. В. Гладких², Ю. В. Короткий³

ОЦІНКА КАРДІОПРОТЕКТОРНОЇ ДІЇ 1-(1-АДАМАНТИЛ-1-ЕТОКСИ)-3-(N-МЕТИЛ МОРФОЛІНІЙ)- 2-ПРОПАНОЛ ЙОДИДУ (ЮК-76) В УМОВАХ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО АДРЕНАЛІНОВОГО УШКОДЖЕННЯ МІОКАРДА

¹ Вінницький національний медичний університет
імені М. І. Пирогова, Вінниця, Україна,

² КП «Козятинська центральна районна лікарня Вінницької обласної Ради»,
Козятин, Україна,

³ Інститут органічної хімії Національної академії наук України,
Київ, Україна

УДК 615.22:616.127-002:615.015

Г. І. Степанюк¹, М. В. Сокирко¹, Н. Г. Степанюк¹, Ф. В. Гладких², Ю. В. Короткий³
ОЦЕНКА КАРДИОПРОТЕКТОРНОГО ДЕЙСТВИЯ 1-(1-АДАМАНТИЛ-1-ЭТОКСИ)-3-(N-МЕТИЛ
МОРФОЛИНИЙ)-2-ПРОПАНОЛ ЙОДИДА (ЮК-76) В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО АД-
РЕНАЛИНОВОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ МИОКАРДА

¹ Винницкий национальный медицинский университет им. Н. И. Пирогова, Винница, Украина,

² КП «Казатинская центральная районная больница Винницкого областного Совета»,
Казатин, Украина,

³ Институт органической химии Национальной академии наук Украины, Киев, Украина

Експериментально нами було встановлено, що застосування 1-(1-адамантил-1-етокси)-3-(N-метил морфоліній)-2-пропанол йодиду (сполучення ЮК-76) достовірно ($p < 0,05$) здерживало розвиток гіпоенергетического стану в умовах адреналінової міокардіодистрофії (АМД)



у крыс и по эффективности не уступало применению кордарона. Так, у крыс с АД, леченных соединением ЮК-76, на 2-е и 8-е сутки содержание АТФ было выше соответственно на 76,3 и 72,5 %; содержание АДФ — ниже на 30,2 и 52,8 %, а АМФ — на 29,9 и 43,3 % соответственно относительно животных контрольной группы. Соединение ЮК-76 также, как и кордарон, способно достоверно ослаблять увеличение активности маркеров ишемического повреждения миокарда КФК и АСТ, что особенно заметно на 2-е сутки исследования. Кроме того, введение ЮК-76 вызвало достоверное ($p < 0,05$) повышение энергетического заряда сердца в оба срока наблюдения относительно показателей контрольных животных.

Ключевые слова: адреналиновая миокардиодистрофия, кордарон, 1-(1-адамантил-1-этокси)-3-(N-метил морфолиний)-2-пропанол йодид, кардиопротекция.

UDC 615.22:616.127-002:615.015

H. I. Stepaniuk¹, M. V. Sokyрко¹, N. H. Stepaniuk¹, F. V. Gladkykh², Yu. V. Korotkyi
ASSESSMENT OF CARDIOPROTECTIVE EFFECT OF 1-(1-ADAMANTYL-1-ETHOXY)-3-(N-METHYL-MORPHOLINO)-2-PROPANOL IODIDE (UK-76) UNDER EXPERIMENTAL ADRENALIN MYOCARDIAL DAMAGE

¹ National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine,

² Public Utility "Koziatyn Central District Hospital of Vinnytsia Regional Council", Koziatyn, Ukraine,

³ Institute of Organic Chemistry of NAS of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Morbidity of population of Ukraine from cardiovascular diseases and its first place ranking in the structure of total mortality indicates a growing prevalence of this pathology and unfavorable indicator of population health. A large arsenal of drugs used in the treatment of diseases of the cardiovascular system is not always satisfies both clinicians because of their lack of effectiveness and the presence of side effects. So today there is an intensive search for new molecules with cardioprotective effect, on the basis of which it would be possible to create more effective and safe drugs. In this regard, our attention was attracted to adamantane derivatives: 1-(1-adamantyl-1-ethoxy)-3-(N-methyl morpholino)-2-propanol iodide (UK-76).

The aim: to characterize the efficacy of UK-76 in the treatment of experimental adrenalin heart damage in rats; to evaluate the impact of UK-76 on the level of adenyl nucleotides in the myocardium and activity of marker enzymes cytolysis cardiomyocytes in serum of rats adrenal myocardiodystrophy model.

Administration of compound UK-76 also significantly hampered the development gypoenergetic state under AMD and performance is not inferior cordarone application. Thus, the rats in the "AMD+UK-76" group at the 2nd and 8th day ATP content was higher in 76.3 and 72.5%, and the content of ADP was lower by 30.2 and 52.8 % and AMP — 29.9 and 43.3%, correspondingly, than in the control group of rats.

The study showed that the compound UK-76 as well as cordaron is able to significantly inhibit the growth of activity markers of ischemic myocardial injury CK and AST, which is especially noticeable on 2nd day of the study. It was agreed with the decline in mortality.

Key words: adrenaline myocardial dystrophy, cordarone, 1-(1-adamantyl-1-ethoxy)-3-(N-methyl morpholino)-2-propanol iodide, cardioprotection.

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, вирішальне значення у формуванні суспільного здоров'я населення більшості країн європейського регіону мають хронічні неінфекційні захворювання: хвороби серцево-судинної системи, злоякісні новоутворення, обструктивні захворювання легень, цукровий діабет та ін. Захворюваність населення України на хвороби системи кровообігу і вихід їх на перше рангове місце у структурі загальної смертності свідчать про зростання поширеності цієї патології та є несприятливим показником стану популяційного здоров'я. У формуванні показника захворюваності провідну роль відіграють гіпертонічна хвороба, ішемічна хвороба серця (ІХС) і цереброваскулярні захворювання, частка яких відповідно становить 36,8;

24,5 та 19,2 %. Варто зазначити, що у структурі всіх серцево-судинних захворювань 67,6 % випадків смерті серед дорослого населення припадає на ІХС, із яких 54,8 % — працездатне населення [1; 2; 4].

За даними літератури [1; 3; 4; 6], в економічно розвинених країнах смертність від серцево-судинних захворювань постійно знижується. Проте в Україні з кінця 60-х років ХХ ст. вона неухильно зростає, з досягненням значень, набагато вищих, ніж в інших країнах. Так, у Польщі вона нижча у 2,3 рази, у Швеції — майже в 4, у Великобританії — в 4,6, у Франції — у 6 разів нижча, ніж в Україні.

За результатами широкомасштабних досліджень, проф. Lionel Opie (Кейптаун, ПАР) сформулював висновок, що серце є більше, ніж насос: це

орган, який потребує енергії для метаболізму, а ідеальним у лікуванні ішемії є використання метаболічної терапії. Незаперечні докази ефективності фармакологічного захисту міокарда при синдромі ішемії-реперфузії знайшли своє відображення в рекомендаціях Європейського товариства кардіологів (2006, 2013) у вигляді призначення метаболічної терапії хворим на стабільну стенокардію [3; 4].

Сьогодні виділяють дві великі групи лікарських засобів (ЛЗ) із кардіопротекторним ефектом: прямої та непрямой дії. Пряма міокардіальна цитопротекція пов'язана зі зменшенням інтенсивності впливу екзо- й ендогенних чинників безпосередньо на кардіоміоцити в нормі та при патології серцевого м'яза, непрямая — зі зниженням навантаження на



серцевий м'яз шляхом впливу на інші органи і системи [3; 5].

Широкий погляд на сучасну міокардіоцитопротекцію дозволив виділити групи ЛЗ, що впливають переважно на міокард і виявляють прямий кардіопротекторний ефект [1–5]:

1. Селективні блокатори повільних кальцієвих каналів (антагоністи Ca^{2+}): верапаміл, ніфедипін, амлодипін, фелодипін, лацидипін, дилтіазем та ін.

2. Лікарські засоби з переважним впливом на енергетичні процеси: триметазидин, мельдоній (Метамакс), АТФ-лонг (АТФ-форте), креатин фосфат, аспарагинат K^+ і Mg^{2+} (Аспаркам), комбінований препарат глюконату K^+ і Mg^{2+} (Ритмокор), комбінація таурину, густого екстракту плодів глоду, екстракту кропиви собачої (Кратал), аргініну глутамат (Глутаргін) та ін.

3. Анаболічні стероїдні та нестероїдні ЛЗ: нандролон, метандієнон, калію оротат, інозит (Рибоксин), магнію оротат (Магнерот), L-аргінін, інозин (Корангін) та ін.

4. Антиаритмічні ЛЗ, які стабілізують мембрану клітин міокарда: аміодарон, аймалін, дизопірамід, лідокаїн, мексилетин, пропafenон, флекаїнід та ін.

5. Лікарські засоби, які зменшують потребу міокарда в кисні та покращують його кровопостачання: органічні нітрати — нітрогліцерин, нітросорбіддинітрат, ізосорбідну мононітрат; коронародилататори зі схожим механізмом дії — молсидомін.

6. Блокатори β -адренорецепторів (біспролол, метопролол, небіволлол та ін.) і блокатори α - і β -адренорецепторів — карведилол та ін.

7. Антиоксидантні засоби: токоферол, аскорбінова кислота, кверцетин, розчинний кверцетин (Корвітин), ліпосомна форма кверцетину, тіотриазолін, церулоплазмін, мексидол, цитруліну мелеат (Стимол), метилетил-піридинол (Емоксипін), комплекси вітамінів та ін.

8. Електроноакцептори: цитохром С, рибофлавін, коензим Q та ін.

9. Інгібітори Na^+/K^+ -каналів: амілорид та ін.

10. Засоби, які відкривають АТФ-залежні K^+ -канали: нікорандил та ін.

Проте вищезазначені ЛЗ не завжди здатні задовольнити запити клініцистів як через їх недостатню ефективність, так і наявність побічних ефектів [4; 5]. Тому сьогодні триває інтенсивний пошук нових молекул з кардіопротекторною дією, придатних для створення на їх основі більш ефективних і безпечних препаратів. У цьому плані нашу увагу привернуло похідне адамантану — 1-(1-адамантил-1-етокси)-3-(N-метил морфоліній)-2-пропанол йодид (рис. 1).

За даними літератури, 1-(1-адамантил-1-етокси)-3-(N-метил морфоліній)-2-пропанол йодиду (ЮК-76) притаманна захисна дія на ішемізований мозок, що сприятиме комплексному підходу до лікування пацієнтів з серцево-судинними захворюваннями, адже головний мозок є «органом-мішенню» за будь-якої кардіоваскулярної патології [4; 6]. Тому є всі підстави сподіватися на наявність у вказаної сполуки кардіопротекторної дії.

Мета дослідження — охарактеризувати ефективність застосування сполуки ЮК-76 у порівнянні з кордароном у лікуванні експериментальної адреналінової міокардіодистрофії у щурів за динамікою показників ішемічного ушкодження серця і аденілових нуклеотидів.

Мета дослідження — охарактеризувати ефективність застосування сполуки ЮК-76 у порівнянні з кордароном у лікуванні експериментальної адреналінової міокардіодистрофії у щурів за динамікою показників ішемічного ушкодження серця і аденілових нуклеотидів.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження було проведене на 60 нелінійних щурах обох статей масою 165–220 г, розділених на 4 групи: I група (n=15) — інтактні щури; II група (n=15) — щури з експериментальною адреналіновою міокардіодистрофією (АМД) без лікування (контроль); III група (n=15) — щури з АМД, ліковані сполукою ЮК-76 (10 мг/кг, внутрішньоочеревинно); IV група (n=15) — щури з АМД, ліковані кордароном (10 мг/кг, внутрішньоочеревинно).

Усі експериментальні дослідження над лабораторними тваринами проводили в атестованій Головною організацією метрологічної служби Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України лабораторії кафедри фармакології Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова (ВНМУ ім. М. І. Пирогова; *свідоцтво про атестацію № 023/13 від 05.03.2013 р.*) з урахуванням вимог належної лабораторної практики GLP (*Good Laboratory Practice*) і з дотриманням основних положень Конвенції Ради Європи про охорону хребетних тварин, що використовуються в експериментах та в інших наукових цілях від 18 березня 1986 р., Директиви Європейського парламенту та Ради ЄС 2010/63/ЄС від 22 вересня 2010 р. про захист тварин, які використовуються для наукових цілей, наказу МОЗ України від 14 грудня 2009 р. № 944 «Про затвердження Порядку проведення доклінічного вивчення лікарських засобів та експертизи матеріалів доклініч-

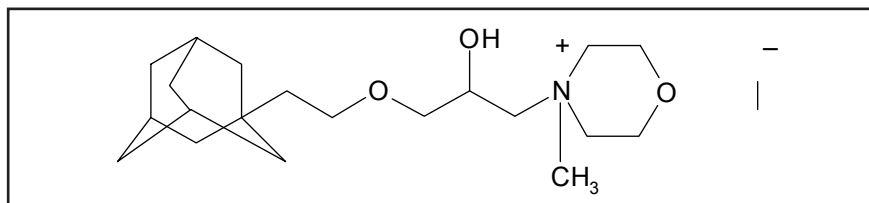


Рис. 1. 1-(1-адамантил-1-етокси)-3-(N-метил морфоліній)-2-пропанол йодид (сполука ЮК-76)

ного вивчення лікарських засобів», Закону України від 21 лютого 2006 р. № 3447-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження».

Біохімічні дослідження виконані в науково-дослідній клініко-діагностичній лабораторії ВНМУ ім. М. І. Пирогова, атестованій Головною організацією метрологічної служби МОЗ України (свідоцтво про переатестацію № 049/15 від 02.03.2015 р.).

Моделювали АМД за методикою О. О. Маркової (1998) шляхом одноразового внутрішньом'язового введення 0,18 % розчину адреналіну тартрату (ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця», Київ) дозою 1 мг/кг маси тіла [7]. Як референс-препарат обрано кордарон, який широко використовується для лікування ішемічної хвороби серця [7].

Дози кордарону (10 мг/кг, ТОВ «Санофі-Авентіс Україна», Київ) та сполуки ЮК-76 (10 мг/кг) були запозичені з літератури [6; 8]. Тварини контрольної групи отримували еквівалентну кількість 0,9 % розчину натрію хлориду (NaCl, ПАТ «Галичфарм», Львів).

Досліджувані речовини вводили тваринам щодня протягом 7 днів; перше введення — через 30 хв після моделювання АМД. Ефективність терапії оцінювали на 2-гу та 8-му добу експерименту за динамікою показників летальності в групах тварин, активності маркерів ішемічного ушкодження серця — креатинфосфокінази (КФК) та аспартатамінотрансферази (АСТ) у сироватці крові, а також вмісту в міокарді аденілових нуклеотидів.

Активність АСТ (КФ 2.6.1.1) у сироватці крові визначали методом Райтмана — Френкеля за утворенням гідразонів піровиноградної кислоти в лужному середовищі за набором «АСТ» (Філісіт-Діагностика, Україна). Активність КФК (КФ 2.7.3.2) у сироватці крові визначали спектрофотометрич-

ним методом за швидкістю утворення НАДФН за набором «Креатинкіназа-кін.» (Спайн-Лаб, Україна).

Евтаназію щурів здійснювали шляхом дислокації шийних хребців під легким ефірним наркозом. Видалене з грудної порожнини тварин серце відмивали від крові охолодженим 1,15 % ізотонічним розчином калію хлориду (KCl) та висушували фільтрувальним папером.

Тканини серця гомогенізували при 3000 об./хв (тефлонсколо) у середовищі 1,15 % розчину KCl у співвідношенні 1 : 10 (маса/об'єм) при температурі 4–6 °С. Гомогенат центрифугували 30 хв при 600 г, відбирали аліквоти постядерного супернатанту в мікропробірки «Eppendorf» і до проведення досліджень зберігали при температурі -20 °С.

Для визначення рівня аденілових нуклеотидів проводили десмоліз тканини серця 30 % розчином гідроксиду калію (KOH) із додаванням етилового спирту (C₂H₅OH); проби центрифугували 25 хв при 1000 г. Вміст аденілових нуклеотидів визначали в депротейнізованому трихлороцтовому супернатанті тканин серця 1 : 10 (10 % розчин трихлороцтової кислоти) хроматографічним методом на пластині «Silufol» [9]. Енергетичний заряд розраховували за формулою David E. Atkinson (1968) [10]:

$$\text{Енергетичний заряд} = \frac{2\text{АТФ} + \text{АДФ}}{2(\text{АТФ} + \text{АДФ} + \text{АМФ})}$$

Цифрові дані наведені у вигляді «M±m» для первинної вибірки (n), де M — середнє арифметичне значення, m — стандартна похибка. Вірогідність розбіжностей визначали методом варіаційної статистики з використанням двовибіркового t-критерію Стьюдента. Розрахунки здійснювали за допомогою електронних таблиць Excel програмного забезпечення Microsoft Office-2010. Ста-

тистично достовірними вважали зміни при рівні вірогідності вище 95 % (p<0,05) [11].

Результати дослідження та їх обговорення

Проведене дослідження показало (табл. 1), що у групі щурів з АМД без лікування летальність становила 6 тварин із 15. Під дією сполуки ЮК-76, як і кордарону, показник летальності щурів з АМД знизився відповідно у 6 та 3 рази щодо тварин контрольної групи (p>0,05).

Біохімічні дослідження сироватки крові (табл. 2) щурів з АМД без лікування (контроль) показали значне зростання активності КФК. Це особливо помітно на 2-гу добу експерименту, коли показники активності КФК вірогідно збільшилися у 3,9 разу порівняно зі здоровими тваринами і становили в середньому 263,5 ОД/л проти 67,8 ОД/л в інтактних щурів.

Курсове введення щурам з АМД сполуки ЮК-76, подібно до кордарону, супроводжувалося на 2-гу добу експерименту зниженням показника КФК приблизно однаковою мірою, відповідно на 50,3 та 50,8 % щодо контрольних тварин. При цьому активність КФК на тлі обох досліджуваних речовин на 2-гу добу дослідження залишалась удвічі вищою від показників здорових тварин. На 8-му добу спостереження зміни активності КФК зберігали зазначену спрямованість і під впливом ЮК-76, як і кордарону, сягали рівня здорових щурів.

Таблиця 1

Показники летальності в групах тварин, n=15, абс. (%)

Група	Значення
Інтактні тварини	0 (0)
АМД без лікування (контроль)	6 (40,0)
АМД + ЮК-76	1 (6,6)*
АМД + кордарон	2 (13,2)*

Примітка. * — p>0,05 щодо групи контрольних щурів.



Таблиця 2

Вплив сполуки ЮК-76 і кордарону на активність креатинфосфокінази та аспартатамінотрансферази у сироватці крові щурів на тлі експериментальної адреналінової міокардіодистрофії, $M \pm m$, $n=7$

№ групи	Умови досліджу	Термін спостереження, доба	КФК, ОД/л	АСТ, мкмоль/(хв·л)
I	Інтактні тварини	2-га 8-ма	67,80±2,68 64,90±3,68	36,80±0,87 37,30±1,08
II	Адреналінова міокардіодистрофія без лікування (контроль)	2-га 8-ма	263,50±16,86* 82,00±5,80*	79,40±2,65* 48,20±0,85*
III	Адреналінова міокардіодистрофія + ЮК-76 (10 мг/кг, в/о)	2-га 8-ма	130,90±12,27*# 61,90±2,55#	56,20±1,96*#° 38,50±1,78#
IV	Адреналінова міокардіодистрофія + кордарон (10 мг/кг, в/о)	2-га 8-ма	129,70±7,14*# 63,70±3,59#	48,60±1,70*# 37,10±1,84#

Примітка. У табл. 2 і 3: * — $p < 0,05$ щодо групи інтактних щурів (I); # — $p < 0,05$ щодо групи контрольних щурів (II); ° — $p < 0,05$ щодо групи щурів з адреналіновою міокардіодистрофією, лікованих кордароном (IV).

Те ж саме стосується й активності АСТ. Із даних табл. 2 видно, що у нелікованих щурів з АМД на 2-гу добу експерименту активність АСТ вірогідно ($p < 0,05$) збільшилась удвічі щодо інтактних тварин. Під дією ЮК-76, так само як і кордарону, у даному періоді досліджу показник активності АСТ вірогідно ($p < 0,05$) зменшувався щодо контролю, але не досягав рівня здорових тварин.

На 8-му добу експерименту активність указанного маркера ішемії серця у контрольних щу-

рів ще залишалася підвищеною, тимчасом як під впливом обох досліджуваних речовин активність АСТ нормалізувалась і досягла рівня здорових щурів.

Характеризуючи результати проведеного дослідження, можна зазначити, що на тлі одноразового внутрішньом'язового введення щурам адреналіну тартрату дозою 1 мг/кг відмічається значне (особливо на 2-гу добу спостереження) зростання активності КФК і АСТ у плазмі крові, що, згідно з да-

ними літератури, свідчить про ішемічне ушкодження міокарда [12]. Це супроводжувалося загибеллю 6 із 15 (тобто 40,0 %) нелікованих тварин у першу годину експерименту. На 8-му добу активність обох маркерів ішемічного ушкодження серця наближалася до норми.

Сполука ЮК-76 так само, як і кордарон, здатна вірогідно ($p < 0,05$) гальмувати зростання активності маркерів ішемічного ушкодження міокарда КФК та АСТ, що особливо помітно на 2-гу добу досліджу. Це узгоджувалося зі зниженням показника летальності.

Разом із цим результати дослідження засвідчили, що в умовах АМД реєструються значні порушення енергетичного обміну в міокарді щурів у різні терміни експерименту (табл. 3).

Так, на 2-гу добу (гострий період) у нелікованих щурів (контроль) реєструвався значний дисбаланс у системі аденілових нуклеотидів у міокарді: вміст АТФ був нижчим на 62,9 %, тимчасом як вміст АДФ та АМФ — вищим на 65,4 та 117,5 % порівняно з інтактними тваринами ($p < 0,05$). Виявлені зміни свідчать про розвиток мітохондріальної дисфункції з пригніченням окисного фосфорилування та його поєднання з тканинним диханням у міокарді щурів за умов

Таблиця 3

Вплив кордарону та сполуки ЮК-76 на вміст аденілових нуклеотидів у тканинах серця щурів з адреналіновою міокардіодистрофією, $M \pm m$, $n=7$

№ групи	Умови досліджу	Термін спостереження	Вміст аденілових нуклеотидів, мкмоль/г сухої тканини			Енергетичний заряд
			АТФ	АДФ	АМФ	
I	Інтактні тварини	2-га 8-ма	3,64±0,08	1,040±0,027	0,515±0,016	0,801±0,005
			3,69±0,06	1,050±0,048	0,486±0,018	0,807±0,005
II	Адреналінова міокардіодистрофія без лікування (контроль)	2-га 8-ма	1,35±0,05*	1,72±0,14*	1,120±0,036*	0,528±0,008*
			1,71±0,08*	1,97±0,15*	0,987±0,039*	0,577±0,008*
III	Адреналінова міокардіодистрофія + ЮК-76 (10 мг/кг, в/о)	2-га 8-ма	2,38±0,15*#	1,20±0,07#	0,785±0,030*#°	0,681±0,010*#°
			2,95±0,09*#°	0,93±0,05#°	0,560±0,031#°	0,769±0,005*#°
IV	Адреналінова міокардіодистрофія + кордарон (10 мг/кг, в/о)	2-га 8-ма	2,03±0,04*#	1,27±0,08*#	0,869±0,028*#	0,639±0,008*#
			2,21±0,23*	1,26±0,06*#	0,760±0,028*#	0,665±0,019*#



АМД. Станом на 8-му добу АМД у щурів групи контролю ознаки енергодефіциту залишалися досить виразними: вміст АТФ був на 53,7 % меншим, а вміст АДФ та АМФ, відповідно, вищим на 87,6 та 103,1 %, ніж у інтактних тварин. Перебіг АМД асоціювався зі значним падінням енергетичного заряду серцевого м'язу у різні терміни експерименту: у групі контролю цей показник був вірогідно ($p < 0,05$) нижчим на 34,1 та 28,5 %, відповідно станом на 2-гу та 8-му добу, ніж у інтактних щурів.

Застосування кордарону стримувало формування дисбалансу аденілових нуклеотидів у серцевому м'язі щурів за умов АМД. Так, станом на 2-гу добу вміст міокардіального АТФ під впливом референс-препарату виявився вірогідно ($p < 0,05$) вищим на 50,4 % при певному зниженні рівнів АДФ та АМФ порівняно з тваринами групи контролю. Покращання процесів окисного фосфорилування в ішемізованому міокарді на тлі кордарону збереглося і на 8-му добу експерименту, про що свідчила позитивна динаміка рівнів аденілових нуклеотидів у серці.

Введення сполуки ЮК-76 також вірогідно ($p < 0,05$) стримувало розвиток гіпоенергетичного стану за умов АМД і за ефективністю не поступалося застосуванню кордарону. Так, у щурів групи «АМД + ЮК-76» станом на 2-гу та 8-му добу міокардіальний вміст АТФ був вищим відповідно на 76,3 та 72,5 %, при певному зниженні ($p < 0,05$) рівнів АДФ та АМФ щодо тварин контрольної групи. Введення ЮК-76, як і кордарону, викликало вірогідне ($p < 0,05$) підвищення енергетичного заряду серця в обидва терміни спостереження щодо показників контрольних тварин. При цьому за ефективністю похідне адамантану певною мірою переважало референс-препарат (див. табл. 3).

Оцінюючи результати проведеного дослідження, можна зазначити, що АМД, викликана

у щурів одноразовим введенням адреналіну тартрату (1 мг/кг, внутрішньом'язово), є досить тяжким ушкодженням серцевого м'язу. Про це свідчить, перш за все, 40 % показник летальності нелікованих тварин, що корелює із вірогідним ($p < 0,05$) підвищенням активності маркерів ішемії міокарда (АЛТ і КФК) у сироватці крові та розвитком у серці дисбалансу аденілових нуклеотидів.

Курсове введення щурам з експериментальною АМД сполуки ЮК-76 (10 мг/кг, внутрішньоочеревинно), як і кордарону (10 мг/кг, внутрішньоочеревинно), сприяє послабленню ознак даного патологічного стану. Про це свідчить тенденція до зниження величини показників летальності в обох групах тварин і вірогідне ($p < 0,05$) відновлення в сироватці крові активності АСТ і КФК, а також вмісту аденілових нуклеотидів у ішемізованому міокарді та величини енергетичного заряду серця тварин, що вижили. При цьому ЮК-76 за ступенем терапевтичного ефекту при АМД не поступається кордарону.

Висновки

Моделювання МДА у щурів супроводжується зростанням у крові на 2-гу добу експерименту активності КФК у 3,9 рази й АСТ удвічі та значним дисбалансом у системі аденілових нуклеотидів у міокарді: вміст АТФ був нижчим на 62,9 %, тимчасом як вміст АДФ та АМФ був вищим на 65,4 та 117,5 %. Зазначені зміни супроводжувалися летальністю 40,0 % піддослідних тварин.

Сполука ЮК-76, так само як і кордарон, здатна вірогідно ($p < 0,05$) гальмувати зростання активності маркерів ішемічного ушкодження міокарда КФК й АСТ, що особливо помітно на 2-гу добу дослідів. Це узгоджувалося зі зниженням величини показника летальності.

Введення сполуки ЮК-76 також вірогідно ($p < 0,05$) стримувало розвиток гіпоенергетичного стану за умов АМД і за

ефективністю не поступалося застосуванню кордарону. Так, у щурів групи «АМД + ЮК-76» станом на 2-гу та 8-му добу міокардіальний вміст АТФ був вищим на 76,3 та 72,5 %, вміст АДФ був нижчим на 30,2 та 52,8 %, а АМФ — на 29,9 та 43,3 % відповідно, ніж у щурів групи контролю.

Перспективи подальших досліджень. Отримані дані вказують на перспективність подальшого вивчення фармакологічних властивостей 1-(1-адамантил-1-етокси)-3-(N-метил морфоліній)-2-пропанол йодиду (ЮК-76) як потенційного кардіопротекторного засобу.

ЛІТЕРАТУРА

1. Щорічна доповідь про стан здоров'я населення України, санітарно-епідеміологічну ситуацію та результати діяльності системи охорони здоров'я України. 2015 рік / за ред. В. В. Шафранського ; МОЗ України, ДУ «УІСД МОЗ України». – К., 2016. – 452 с.

2. Стан здоров'я народу України у зв'язку із хворобами системи кровообігу та можливі шляхи його покращання : аналітично-статистичний посібник для лікарів-кардіологів, ревматологів, терапевтів загальної практики / за ред. В. М. Коваленка. – К., 2004. – 124 с.

3. Нетяженко В. З. Цитопротекція міокарда в лікуванні хворих на ішемічну хворобу серця / В. З. Нетяженко, Н. В. Нетяженко, Т. Й. Мальчевська // Артериальна гіпертензія. – 2015. – № 3 (41). – С. 40–50.

4. Метаболитные и метаболитотропные препараты в системе кардио- и органопротекции / И. С. Чекман, Н. А. Горчакова, С. Б. Французова, Е. А. Нагорная. – К., 2009. – 155 с.

5. Усачева Е. В. Мифы и реальность кардиопротективной терапии / Е. В. Усачева // Российский медицинский журнал. Кардиология. – 2016. – № 9. – С. 546–550.

6. Пат. України на корисну модель Застосування 1-(1-адамантил-1-етокси)-3-(N-метил діалкіламоній)-2-пропанол йодидів формули як засобів, які мають церебропротекторну дію / Ю. В. Короткий, Г. І. Степанюк, Б. О. Коваль [та ін.]. – № UA 97765, Бюл. № 7, 2015.

7. Маркова О. О. Міокардіодистрофія і реактивність організму. – Тернопіль : Укрмедкнига, 1998. – 150 с.

8. Петрик І. О. Моніторинг кардіопротекторних ефектів похідного 3,2'-спіропірроло-2-оксіндолу сполуки R-86 при модельній кардіальній ішемії за різних режимів введення



/ І. О. Петрик // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2014. – Т. 18, № 2. – С. 441–444.

9. Прохорова М. И. Современные методы биохимических исследований (липидный и энергетический обмен) / М. И. Прохорова. – Л. : Изд-во Ленинградского ун-та, 1982. – 272 с.

10. Atkinson D. E. Citrate and citrate cycle in regulation of energy metabolism / D. E. Atkinson // The metabolic roles of citrate. – London ; New York, 1968. – P. 23–40.

11. Гланц С. Медико-биологическая статистика / пер. с англ. под ред. Н. Е. Бузикашвили, Д. В. Самойлова. – М. : Практика, 1999. – 459 с.

12. Крижанівський В. О. Діагностика та лікування інфаркту міокарда / В. О. Крижанівський. – К. : Фенікс, 2000. – 451 с.

REFERENCES

1. Shafranskii V.V. (ed.) *Shchornichna dopovid pro stan zdorovia nase-lennia Ukrainy, sanitarno-epidemiolo-hichnu sytuatsiiu ta rezultaty diialnosti systemy okhorony zdorovia Ukrainy — 2015* [The annual report on the state of health of Ukraine's population, sanitary-epidemiological situation and the results of the health system in Ukraine. 2015]. Kyiv; 2016. 452 p.

2. Kovalenko V.M. (ed.) *Stan zdoro-via narodu Ukrainy u зв'язku iz khvoro-bamy systemy krovoobihu ta mozhylyvi*

shliakhy ioho pokrashchannia: anali-tychno-statystychnyi posibnyk dlia lika-riv-kardiologiv, revmatologiv, terapev-tiv zahalnoi praktyky [The health of the people of Ukraine due to diseases of the circulatory system and possible ways of its improvement: analytical and statistical manual for cardiologists, rheumatologists, internists general practice]. Kyiv; 2004. 124 p.

3. Netiazhenko V.Z., Netiazhenko N.V., Malchevska T.Y. Cell patronage infarction in patients with coronary heart disease. *Arteryalnaia hyperten-zyia* 2015; 3 (41): 40-50.

4. Chekman Y.S., Horchakova N.A., Frantsuzova S.B., Nahornaia E.A. *Me-tabolitnye y metabolitotropnye prepara-ty v systeme karyo- i orhanoprotektsii* [Metabolic Preparations in the system and cardyo- and protection organs]. Kyiv, 2009. 155 p.

5. Usachiova E.V. Myths and Real-ity cardioprotective therapy. *Rosyyskyi medytsynskyi zhurnal. Kardiologiya* 2016; 9: 546-550.

6. Korotky Yu.V., Stepaniuk H.I., Koval B.O., Stepaniuk N.H., Smertenko O.A. Patent of Ukraine № UA 97765. *Zastosuvannia 1-(1-adamantyl-1-etok-sy)-3-(N-metyl dialkilamonii)-2-propa-nol yodydiv formuly, yak zasobiv, yaki maiut tserebroprotektornu diiu* [Ukraine patent number UA 97765: Application 1-(1-adamantyl-1-ethoxy)-3-(N-methyl dialkilamoniy)-2-propanol iodide of for-

mula as tools that have cerebroprotec-tive action]; 2015.

7. Markova O.O. *Miokardiodystrofi-ia i reaktivnist orhanizmu* [Myocardio-dystrophy and reactivity]. — Ternopil : Ukrmedknyha; 1998. 150 p.

8. Petryk I.O. Monitor cardioprotec-tive effects 3,2'-spiro-2-pirrolo oksindo-lu compound R-86 on model with car-diac ischemia by different input modes. *Visnyk Vinnytskoho natsionalnoho me-dychnoho universytetu* 2014. 18 (2): 441-444.

9. Prokhorova M.Y. *Sovremennye metody biokhimicheskikh issledovanyii (lipydnyi i enerhetycheskyi obmen)* [Modern methods of research biochemical-ly (lipid exchange and power machin-ery)]. Leningrad; 1982. 272 p.

10. Atkinson D.E. Citrate and citrate cycle in regulation of energy metabo-lism. The metabolic roles of citrate. London and New York; 1968. 23-40 p.

11. Hlants S., Buzykashvyly N.E., Samoilova D.V. *Medyko-byolohyche-skaia statystyka* [Medical byolohyche-skaya statistics]. Moscow; 1999; 459 p.

12. Kryzhanivskiy V.O. *Diahnosty-ka ta likuvannia infarktu miokarda* [Diag-nosis and treatment of myocardial in-farction]. Kyiv. Feniks; 2000. 451 p.

Надійшла 31.10.2016

Рецензент д-р мед. наук,
проф. П. Б. Антоненко

УДК 345.466-74.867:617.713-007

В. А. Ульянов¹, М. Б. Макарова^{1, 2}, Л. Н. Величко²,
А. В. Богданова², Т. Б. Гайдамака², В. М. Скобеева³

ВЛИЯНИЕ НАНОЧАСТИЦ СЕРЕБРА НА МЕСТНЫЙ ИММУНИТЕТ ГЛАЗА ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ БАКТЕРИАЛЬНОГО КЕРАТИТА

¹ Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина,

² ГУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней и тканевой терапии им. В. П. Филатова», Одесса, Украина,

³ Одесский национальный университет им. И. И. Мечникова, Одесса, Украина

УДК 345.466-74.867:617.713-007

В. А. Ульянов¹, М. Б. Макарова^{1, 2}, Л. Н. Величко², А. В. Богданова², Т. Б. Гайдамака²,
В. М. Скобеева³

ВЛИЯНИЕ НАНОЧАСТИЦ СЕРЕБРА НА МЕСТНЫЙ ИММУНИТЕТ ГЛАЗА ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ БАКТЕРИАЛЬНОГО КЕРАТИТА

¹ Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина,

² ГУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней и тканевой терапии им. В. П. Филатова», Одесса, Украина,

³ Одесский национальный университет им. И. И. Мечникова, Одесса, Украина

В работе исследовано влияние инстилляций коллоидного раствора наночастиц серебра размером 30 нм на местный иммунитет здорового глаза и при условиях моделирования бактериального кератита средней степени тяжести у кроликов.

