

УДК [615.276:547.814.5:611.127]:57.084.1

## ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ ПРЕПАРАТУ «ДИКЛОКОР» НА ПОКАЗНИКИ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ МІОКАРДА ЩУРІВ ЗА УМОВ ФУРАЗОЛІДОН-ІЗАДРИНОВОГО УРАЖЕННЯ

*С.К.Шебеко, О.С.Рускін*

Національний фармацевтичний університет

*Ключові слова: міокард; фуразолідон-ізадринове ураження; біохімічні показники; електрофізіологічні параметри; антиальтеративні властивості; препарат «Диклокор»*

**THE EXPERIMENTAL STUDY OF THE MYOCARDIUM FUNCTIONAL STATE IN RATS UNDER THE EFFECT OF DICLOCOR IN CONDITIONS OF FURASOLIDONE-ISADRINE DAMAGE**

*S.K.Shebeko, O.S.Ruskin*

*National University of Pharmacy*

*Key words: myocardium; furasolidone-isadrine lesion; biochemical indicators; electrophysiological parameters; anti-alterative properties; Diclocor drug*

*The results of studying the effect of Diclocor on the indicators of the myocardial functional state in rats under the conditions of a furasolidone-isadrine lesion are presented. On the background of the therapeutic use of Diclocor drug the normalization of both general functional indicators – electrophysiological parameters of the myocardium, and some blood biochemical indicators of the experimental rats – the levels of AST, LDH, TBA-reactants, DC was observed. The data obtained indicate the expressed anti-inflammatory action of the drug studied compared to the reference objects; its mechanism is caused by the membrane stabilizing and antioxidant types of activity in relation to the affected cardiomyocytes. The research results allow considering the prospects for further experimental study of the cytoprotective potential of the original drug Diclocor on different models of inflammatory and dystrophic lesions of the myocardium.*

Частота виникнення серцево-судинних ускладнень серед пацієнтів з аутоімунними ураженнями, зокрема ревматоїдним артритом, зумовлена єдиними імунопатологічними механізмами запально-дегенеративного ураження, що являє собою складний системний патологічний процес, зумовлений на першому етапі деструктивним впливом прозапальних цитокінів [1, 10]. У зв'язку з наявною поширеністю серцево-судинних уражень серед хворих на ревматоїдний артрит (РА) [2, 11], з одного боку, і неможливістю через ряд обмежень [4] широкого застосування вже існуючих протизапальних засобів, з іншого, цілком доцільно приділити належну увагу пошуку сучасних протизапальних засобів з кардіопротекторними властивостями [1, 2, 7].

Оригінальний препарат «Диклокор» (капсули) виробництва ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ» являє собою комбінований протизапальний засіб на основі композиції класичного НПЗП, інгібітора циклооксигенази диклофенаку натрію (38,20% сумарного об'єму діючих речовин) і відомого своїми цитопротекторними властивостями інгібітора ліпооксигенази флавоноїду кверцетину (61,80% сумарного об'єму діючих речовин) [9, 12]. Враховуючи той факт, що на початковій стадії патологічного ураження серцево-судинної системи у хворих на РА переважають альтеративні процеси, що викликають метаболічні та функціональні порушення, певний інтерес становить експериментальне вивчення впливу препарату Диклокор на показники функціонального стану міокарда щу-

рів за умов альтеративного ураження [2, 13].

Метою даного експериментального дослідження стала оцінка впливу препарату «Диклокор» на показники функціонального стану міокарда щурів за умов альтеративного ураження.

### Матеріали та методи

Експериментальне дослідження впливу препарату Диклокор на показники функціонального стану міокарда щурів у порівнянні з референтними об'єктами проведено на моделі фуразолідон-ізадринового міокардиту (ФІМ) [3]. Моделювання патології проводили на 50 білих нелінійних щурах обох статей масою 180-200 г, розподілені на 5 груп: І – інтактні тварини; КІ – неліковані тварини із ФІМ (контрольна патологія); ДК – тварини із ФІМ під впливом препарату «Диклокор» в дозі 17,8 мг/кг (ЕД<sub>50</sub> за протизапальною активністю [5]); ДН – тварини із ФІМ під впливом ре-

ференс-препарату Диклофенак натрію в дозі 6,8 мг/кг (відповідає Диклокоору за вмістом диклофенаку натрію); Кв – тварини із ФІМ під впливом референс-препарату Кверцетин у дозі 11,0 мг/кг (відповідає Диклокоору за вмістом кверцетину). Протягом 5-ти діб, починаючи з першої доби дослідження, кожна тварина з груп ДК, ДН та Кв перорально отримувала відповідні препарати у вигляді водних суспензій, стабілізованих ТВІН-80, 1 раз на добу, в свою чергу, тварини груп І та КП отримували еквівалентний об'єм 0,9% водного розчину хлориду натрію. Станом на 5-ту добу експерименту проводили реєстрацію показників електрокардіографічного (ЕКГ) обстеження. Для запису ЕКГ після попереднього введення 1% розчину 5-етил-5-ізоамілбарбітурату натрію щурів у стані сну фіксували за допомогою станка в положенні на животі і з'єднували з кардіографом шляхом підшкірного введення голчастих електродів. Показники ЕКГ реєстрували в стандартних відведеннях при швидкості руху стрічки самописця 50 мм/с і чутливості каналів 10 мм/мВ з використанням електрокардіографа ЕК1Т-03М2. Також на 5-ту добу експерименту оцінювали активність деяких маркерних ферментів альтеративного ураження кардіоміоцитів: аспартатамінотрансферази (АсАТ) і лактатдегідрогенази (ЛДГ), проводили визначення вмісту в крові щурів ТБК-чутливих речовин (ТБКЧР) та дієнових кон'югатів (ДК).

Експериментальне дослідження було проведено відповідно до правил «Європейської конвенції захисту хребетних тварин, які використовуються в експериментальних і інших наукових цілях» [8]. Статистичну обробку отриманих результатів проводили методами варіаційної статистики з використанням t-критерію Стьюдента і непараметричних методів аналізу (Манн-

Whitney U Test) за допомогою комп'ютерних програм STATISTICA 7.0, StatPlus 2009 та MS Excel 2007 [6] і представляли у вигляді порівняльних таблиць із результатами різних груп.

### Результати та їх обговорення

Аналіз результатів ЕКГ-обстежень щурів групи КП свідчить про розвиток ішемічного міокардиту. У щурів даної групи фіксували вірогідне збільшення зубця S і формування глибокого негативного зубця типу QS відносно групи інтактного контролю, що характерно саме для вираженого ішемічного ураження міокарда. Синусова аритмія проявлялась зростанням показника частоти серцевих скорочень (ЧСС) з 428 до 555 уд/хв і відповідним зменшенням інтервалів PQ (передсердна провідність) і QT (збудження шлуночків у момент систоли). Зменшення амплітуди зубців P, T і R і зміщення сегменту ST відносно ізоїнії також свідчили на користь ішемічного міокардиту. Зміни комплексу QRS, характерні для осередкових ушкоджень міокарда, зустрічалися в 4-х випадках з 10-ти щурів групи КП. Характер змін зубця T відповідав очікуваному рівню дифузних порушень метаболізму в умовах фуразолідон-ізадринного ураження (табл. 1). Разом з цим, результати біохімічного дослідження сироватки крові щурів групи КП підтверджували наявність альтеративного ураження міокарда і активацію процесів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) через очікуване підвищення рівнів АсАТ і ЛДГ в 1,7 і 2,1 рази відповідно та зростання показників ТБКЧР і ДК в 1,8 рази відносно групи інтактних тварин (табл. 2).

На тлі застосування препарату «Диклокор» спостерігали зменшення проявів альтеративного ураження та відновлення функціонального стану міокарда щурів з ФІМ. Наявною була чітка

лінія вірогідних відмінностей відносно щурів групи КП. Так, результати ЕКГ-обстежень даної групи щурів відображали тенденцію до нормалізації як тривалості інтервалів RR, PQ, QT, комплексу QRS, так і рівня вольтажу зубців P, T, R (табл. 1). Зменшення рівня відхилення сегмента ST відносно ізоїнії (табл. 1) і стабілізація ЧСС на рівні 472 уд/хв також демонстрували зниження негативного впливу фуразолідон-ізадринного ураження на функціональний стан міокарда щурів під впливом препарату «Диклокор». Результати біохімічного дослідження сироватки крові щурів групи ДК відображали вірогідне зниження рівня ферментів та нормалізацію процесів ПОЛ (рівень ТБКЧР та ДК знизився в 1,3 рази) відносно групи щурів з контрольною патологією (табл. 2).

На тлі застосування референтного об'єкту Диклофенаку натрію спостерігали незначний нормалізуючий вплив на показники функціонального стану міокарда щурів з ФІМ. Так, результати ЕКГ-обстежень даної групи щурів відображали незначну стабілізацію досліджуваних параметрів (табл. 1). Зміни комплексу QRS, характерні для вогнищевих ушкоджень міокарда, зустрічалися в 2-х випадках з 10-ти щурів групи ДН. Результати біохімічного дослідження сироватки крові щурів групи ДН також свідчили на користь незначної тенденції до нормалізації відповідних показників. Слід зауважити, що стабілізація вмісту АсАТ та ДК в сироватці щурів групи ДН мала вірогідний характер відносно групи щурів з контрольною патологією.

Подальший аналіз отриманих даних виявив цитопротекторний вектор дії референтного об'єкту Кверцетин за умов ФІМ (табл. 1, 2). На тлі застосування Кверцетину спостерігали зменшення проявів тахікардії та вираженої ішемії міо-

Таблиця 1

**Вплив препарату Диклокор та референтних об'єктів на показники функціонального стану міокарда шурів з фуразолідон-ізадринним міокардитом (n=50)**

Дослідна група	Тривалість інтервалу RR, с	Тривалість інтервалу PQ, с	Тривалість інтервалу QT, с	Тривалість комплексу QRS, с	Вольтаж зубця P, mV	Вольтаж зубця T, mV	Вольтаж зубця R, mV	Зміщення ST від ізолінії, мм
Інтакtnі шури, І	0,140 ±0,006	0,046 ±0,002	0,077 ±0,003	0,024 ±0,001	0,087 ±0,003	0,158 ±0,006	0,430 ±0,017	0,20 ±0,08
Контрольна патологія, КП	0,108 ±0,004*	0,036 ±0,001*	0,056 ±0,002*	0,018 ±0,001*	0,061 ±0,002*	0,084 ±0,003*	0,320 ±0,013*	1,90 ±0,12*
Кверцетин, Кв	0,124 ±0,005**	0,039 ±0,002**	0,062 ±0,002*	0,022 ±0,001**/*	0,076 ±0,003**/*	0,101 ±0,004**/*	0,384 ±0,015**/*	0,85 ±0,08**/*
Диклофенак, ДН	0,112 ±0,004*	0,040 ±0,002*	0,064 ±0,003**/*	0,019 ±0,001*	0,069 ±0,003*	0,097 ±0,004**/*	0,339 ±0,014*	1,40 ±0,12**
Диклокор, ДК	0,127 ±0,005**/*	0,042 ±0,002**	0,066 ±0,003**/*	0,023 ±0,001**/*	0,084 ±0,003**/*	0,109 ±0,004**/*	0,390 ±0,016**/*	0,65 ±0,17**/*

Примітки:

- 1) \* –  $p \leq 0,05$  відносно інтактних тварин;
- 2) \*\* –  $p \leq 0,05$  відносно групи контрольної патології;
- 3) \* –  $p \leq 0,05$  відносно тварин, які отримували референс-препарат Диклофенак натрію.

Таблиця 2

**Деякі біохімічні показники крові шурів з фуразолідон-ізадринним міокардитом під впливом препарату Диклокор та референтних об'єктів (n=50)**

Дослідна група	АсАТ, ммоль/год* л	ЛДГ крові, ммоль/год* л	ТБК-реактанти, мкмоль/л	ДК, мкмоль/ л
Інтакtnі шури, І	0,75±0,02	5,53±0,27	2,84±0,08	56,55±1,46
Контрольна патологія, КП	1,24±0,03*	11,37±0,56*	5,13±0,14*	103,40±2,67*
Кверцетин, Кв	0,93±0,02**/*	8,19±0,40**/*	4,14±0,11**/*	75,40±1,95**/*
Диклофенак, ДН	1,12±0,03**/*	10,07±0,50*	4,96±0,13*	95,70±2,48**/*
Диклокор, ДК	0,88±0,02**/*	7,32±0,36**/*	3,94±0,11**/*	77,60±2,01**/*

Примітки:

- 1) \* –  $p \leq 0,05$  відносно інтактних тварин;
- 2) \*\* –  $p \leq 0,05$  відносно групи контрольної патології;
- 3) \* –  $p \leq 0,05$  відносно тварин, які отримували референс-препарат Диклофенак натрію.

карда відносно групи щурів з контрольною патологією: нормалізація тривалості інтервалів RR, PQ, QT, комплексу QRS; зменшення рівня відхилення сегмента ST відносно ізолінії (табл. 1). Результати біохімічного дослідження сироватки крові щурів групи Кв відображали вірогідне зниження рівня ферментемії та нормалізацію процесів ПОЛ відносно групи щурів з контрольною патологією (табл. 2).

Результати порівняльного аналізу впливу досліджуваного препарату та референтних об'єктів на показники функціонального стану міокарда щурів з ФІМ демонструють переваги Диклокору. У реалізації його цитопротекторної активності за умов ФІМ значна роль належить

Кверцетину, а саме антиальтеративній, антиоксидантній та мембраностабілізуючій активності даної речовини. Наявність Кверцетину зумовлює здатність досліджуваного препарату нормалізувати електрофізіологічні показники функціонального стану міокарда тварин з ФІМ. Вміст Диклофенаку натрію у складі Диклокору сприяє суттєвому підвищенню виразності та швидкості реалізації протизапального потенціалу досліджуваного препарату, при цьому його кардіотоксична дія нівелюється завдяки вмісту флавоноїду у складі фармацевтичної композиції.

#### ВИСНОВКИ

За здатністю до функціонального відновлення ураженого міокарда і рівнем нормалізації біо-

хімічних показників крові щурів з ФІМ досліджувані об'єкти слід розмістити наступним чином: Диклокор → Кверцетин → Диклофенак натрію. Цитопротекторна активність препарату Диклокор за умов ФІМ зумовлена потенціюванням виражених протизапальних властивостей диклофенаку натрію антиальтеративними, антиоксидантними та мембраностабілізуючими властивостями кверцетину.

Отримані результати дозволяють розглядати можливість подальшого експериментального вивчення цитопротекторного потенціалу оригінального препарату Диклокор на різноманітних моделях запально-дегенеративних уражень міокарда.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Бобров В.О., Кулішов С.К. Адаптаційні ішемічні та реперфузійні синдроми у хворих ішемічною хворобою серця: механізми, діагностика, обґрунтування терапії. – Полтава: Дивосвіт, 2004. – 240 с.
2. Дзизинский А.А., Храмова Н.А. Кардиоваскулярная патология при ревматоидном артрите: Монография. – Иркутск: РИО ГИУВа, 2010. – 150 с.
3. Доклинические исследования лекарственных средств: Метод. рекоменд. / Под ред. А.В. Стефанова. – К.: Авиценна, 2002. – 528 с.
4. Зайченко Г.В. // Медична газета «Здоров'я України». – Квітень 2014 р. – №7 (332). – С. 30-31.
5. Попов О.С., Шебеко С.К., Шевченко О.І., Шаламай А.С. // Клінічна фармація. – 2015. – Т. 19, №4. – С. 35-39.
6. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. – 3-е изд. – М.: МедиаСфера, 2006. – 312 с.
7. Chung C.P., Giles J.T., Petri M. et al. Prevalence of traditional modifiable cardiovascular risk factors in patients with rheumatoid arthritis: Comparison with control subjects from the multi-ethnic study of atherosclerosis, *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. – 2012. – Vol. 41, №4. – P. 535-544.
8. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purpose: Council of Europe 18.03.1986. – Strasbourg, 1986. – 52 p.
9. Gusdinar T., Herowati R., Kartasasmita R.E., Adnyana I.K. // *J. of Pharmacol. and Toxicol.* – 2011. – Vol. 6. – P. 182-188.
10. Meek I.L., Picavet H.S., Vonkeman H.E. et al. Increased cardiovascular risk factors in different rheumatic diseases with the general population // *Oxford (United Kingdom). – P. Rheumatology.* – 2012. – Vol. 52 (1). – P. 210-216.
11. World Health Statistics 2012. – WHO, 2012. – 176 p. – [http://www.who.int/healthinfo/EN\\_WHS2012\\_Full.pdf](http://www.who.int/healthinfo/EN_WHS2012_Full.pdf).
12. Zupanets I.A., Shebeko S.K., Popov O.S. // *Intern. J. of Pharmacy and Pharmac. Sci.* – 2015. – Vol. 7 (9). – P. 101-104.
13. Zupanets I.A., Shebeko S.K., Popov O.S., Shalamay A.S. // *Inflammopharmacol.* – 2016. – P. 1-5. – DOI: 10.1007/s10787-015-0258-8.

**ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ ПРЕПАРАТУ «ДИКЛОКОР» НА ПОКАЗНИКИ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ МІОКАРДА ЩУРІВ ЗА УМОВ ФУРАЗОЛІДОН-ІЗАДРИНОВОГО УРАЖЕННЯ****С.К.Шебеко, О.С.Рускін****Національний фармацевтичний університет**

*Ключові слова: міокард; фуразолідон-ізадринове ураження; біохімічні показники; електрофізіологічні параметри; антиальтеративні властивості; препарат «Диклокор»*

*Представлені результати дослідження впливу препарату «Диклокор» на показники функціонального стану міокарда щурів за умов фуразолідон-ізадринового ураження. На тлі лікувального застосування препарату «Диклокор» спостерігали нормалізацію як загальних функціональних показників – електрофізіологічних параметрів міокарда, так і деяких біохімічних показників крові експериментальних щурів – рівень АсАТ, ЛДГ, ТБК-реактантів, ДК. Отримані дані свідчать про виражену протизапальну дію досліджуваного препарату в порівнянні з референтними об'єктами, механізм якої обумовлюється мембраностабілізуючими і антиоксидантними видами активності щодо уражених кардіоміоцитів. Отримані результати дозволяють розглядати можливість подальшого експериментального вивчення цитопротекторного потенціалу оригінального препарату «Диклокор» на різноманітних моделях запально-дистрофічних уражень міокарда.*

**ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ ПРЕПАРАТА «ДИКЛОКОР» НА ПОКАЗАТЕЛИ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ МИОКАРДА КРЫС В УСЛОВИЯХ ФУРАЗОЛИДОН-ИЗАДРИНОВОГО ПОРАЖЕНИЯ****С.К.Шебеко, А.С.Русскин****Национальный фармацевтический университет**

*Ключевые слова: миокард; фуразолідон-ізадринове поражение; биохимические показатели; электрофизиологические параметры; антиальтеративные свойства; препарат «Диклокор»*

*Представлены результаты оценки влияния препарата «Диклокор» на показатели функционального состояния миокарда крыс в условиях фуразолідон-ізадринового поражения. На фоне лечебного применения препарата «Диклокор» наблюдали нормализацию как общих функциональных показателей – электрофизиологических параметров миокарда, так и некоторых биохимических показателей крови экспериментальных крыс – уровень АсАТ, ЛДГ, ТБК-реактантов, ДК. Полученные данные свидетельствуют о выраженном противовоспалительном действии исследуемого препарата по сравнению с референтными объектами, механизм которого обусловлен мембраностабилизирующими и антиоксидантными видами активности в отношении пораженных кардиомиоцитов. Полученные результаты позволяют рассматривать возможность дальнейшего экспериментального изучения цитопротекторного потенциала оригинального препарата «Диклокор» на различных моделях воспалительно-дистрофических поражений миокарда.*

Адреса для листування:

61057, м. Харків, вул. Пушкінська, 27.

Тел. (57) 706-30-72. E-mail: russkin\_cdc@mail.ru.

Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 16.02.2016 р.