**НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ**

**ДЕРЖАВНА УСТАНОВА**

**«ІНСТИТУТ ФАРМАКОЛОГІЇ ТА ТОКСИКОЛОГІЇ
НАМН УКРАЇНИ»**

**РАКЕТСЬКА ОЛЕНА ОЛЕКСАНДРІВНА**

УДК 615.2-72.4.+615.244+615.244

**«ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ**

**кардіоПРОТЕКТОРНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ**

**ПОХІДНИХ БУРШТИНОВОЇ КИСЛОТИ»**

14.03.05 – фармакологія

Авторефератдисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

**Київ – 2016**

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана на кафедрі фармакології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця МОЗ України, м. Київ.

**Науковий керівник**

доктор медичних наук, професор,

член-кореспондент НАН і НАМН України

**Чекман Іван Сергійович,**

Національний медичний університет
імені О.О. Богомольця МОЗ України, м. Київ,

завідувач кафедри фармакології.

**Офіційні опоненти:**

доктор медичних наук, професор

**Маньковська Ірина Микитівна,**

Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця
НАН України, м. Київ,

завідувач відділу вивчення гіпоксичних станів;

доктор медичних наук, професор

**Степанюк Георгій Іванович,**

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця,

професор кафедри фармакології.

Захист відбудеться « 16 » листопада 2016 р. о 13.00 год. на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.550.01 при ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України» за адресою: 03680, м. Київ, вул. Е. Потьє, 14.

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України» за адресою: 03680, м. Київ, вул. Е. Потьє, 14.

Автореферат розісланий « \_\_ » \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ 2016 р.

**Вчений секретар спеціалізованої**

**вченої ради Д 26.550.01,**

**кандидат біологічних наук І.В. Данова**

**ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ**

**Актуальність теми.** Одним з головних методів лікування злоякісних захворювань поряд з променевою терапією і оперативним лікуванням є хіміотерапія цитостатиками. Разом з тим, більшість протипухлинних засобів викликають небажані ефекти, які можуть різнитися в залежності від клінічних ситуацій [Bovelli D., 2010; Ewer M.S., 2008; Mann D.L., 2005].

Антрациклінові антибіотики залишаються базисними препаратами лікування багатьох злоякісних новоутворень, включаючи лімфоми, лейкози, саркоми, широко застосовуються на ранніх і пізніх стадіях раку молочної залози. Однак антрацикліни зумовлюють ушкодження серцевого м’яза та розвиток кардіотоксичності, механізми якої пов’язують з окиснювальним стресом, апоптозом, некрозом кардіоміоцитів та іншими змінами обміну речовин і генетичного апарату [Albini A., 2010; Sawaya H., 2012]. Відомі експериментальні дослідження щодо пошуку кардіопротекторів для запобігання проявам антрациклінової кардіоміопатії – нікотинамід, тіотриазолін, кверцетин [Мазур И.А., 2007; Трофімова Т.С., 2004; Чекман І.С., 2008].

З метою кардіопротекції у клініці разом із групою препаратів антрациклінів випробовували бета-адреноблокатори, блокатори ангіотензин-перетворюючого ферменту, івабрадин [Васюк Ю.А., 2012].

З протипухлинних препаратів-антиметаболітів у клініці часто призначають фторурацил, який також спричинює гемодинамічні зміни внаслідок пошкоджувального впливу на ендотелій і може порушити діяльність міокарда [Борзенко Б.Г., 2013; Ищенко Р.В., 2011]. Для запобігання проявам кардіотоксичності фторидів застосовували кислоту фолієву, антагоністи кальцію, дальтепарин, антиоксиданти [Коваленко В.Н., 2002]. Крім фторурацилу, фторидні лікарські засоби у вигляді натрію фториду використовують у стоматології [Rasines G., 2010].

За даними літератури, натрію фторид зумовлює гістотоксичну гіпоксію [Чекман І.С., Горчакова Н.О., 2010], яку може спричинити і фторурацил. Досліджена ефективність похідних 2,3-триазолу та АТФ-лонг за гістотоксичної гіпоксії, зумовленої натрію фторидом, щодо запобігання появам змін перекисного окиснення ліпідів і енергетичного обміну [Клименко О.В., 2010; Ключева Е.Г., 2008]. Хоча деякі біохімічні аспекти розвитку доксорубіцинової кардіоміопатії та фторидної інтоксикації були встановлені, однак не з’ясована участь у розвитку цих патологій показників NO-системи та тіол-дисульфідної системи, що задіяні в метаболізмі міокарда [Губський Ю.І., 2015].

Крім того, актуальним є пошук нових кардіопротекторів у комплексі протипухлинної фармакотерапії антрациклінами та фторвмісними антиметаболітами серед малотоксичних сполук з антиоксидантною та антигіпоксичною дією. Вони характеризуються широким спектром впливу на біохімічні показники міокарда, що важливо для врахування індивідуальної чутливості до препаратів. З цього погляду слід привернути увагу до похідних бурштинової кислоти, які мають антигіпоксичну, антиоксидантну, органопротекторну дію [Гончар О.О., Маньковська І.М., 2011].

Із зареєстрованих в Україні сполук бурштинової кислоти з кардіопротекторною дією найбільша активність визначена у мексикору [Сидоренко Г.И., 2011]. Колективом Інституту органічної хімії НАН України синтезований фармакологічний засіб яктон (також похідне бурштинової кислоти), в якого, крім антиоксидантного впливу, встановлені нейро- та кардіопротекторний ефекти [Яковлєва І.Ю., 2006].

Враховуючи наведені дані, можна вважати перспективними дослідження кардіопротекторної дії яктону та мексикору щодо показників гемодинаміки, прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу, енергетичного обміну, тіол-дисульфідних показників та NO-системи в міокарді щурів при доксорубіциновій кардіоміопатії і фторидній інтоксикації.

**Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертація є продовженням досліджень співробітників кафедри фармакології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця. Дисертаційна робота є фрагментом таких наукових тематик кафедри: «Експериментальне обґрунтування комбінованого застосування кардіотропних препаратів» (№ держреєстрації НДР 0111U009417) та «Фармакологічні властивості похідних янтарної кислоти за умов гіпоксії» (№ держреєстрації НДР 0115U004160).

**Мета роботи.** Експериментально обґрунтувати кардіопротекторну дію похідних бурштинової кислоти (яктон, мексикор) на метаболітні процеси в серці та системну гемодинаміку на тлі експериментальної доксорубіцинової кардіоміопатії та фторидної інтоксикації.

Відповідно до загальної мети сформульовані такі ***завдання дослідження:***

1. Визначити вплив яктону на токсичність доксорубіцину, натрію фториду, в експериментах на мишах, тривалість тіопенталового сну в експериментах на щурах.

2. Дослідити дію яктону на діяльність серця та показники системної гемодинаміки кролів в умовах доксорубіцинової кардіоміопатії та фторидної інтоксикації.

3. Встановити дію похідних бурштинової кислоти на показники прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу та протеінсинтезу в міокарді щурів при патологічних станах.

4. Охарактеризувати вплив похідних бурштинової кислоти на показники енергетичного обміну (вміст аденілових нуклеотидів, активність креатинфосфокінази, показники гліколізу, глюконеогенезу, циклу Кребса, малат-аспартатного шунта) в міокарді щурів при доксорубіциновій кардіоміопатії та фторидній інтоксикації.

5. Дослідити наявність мітопротекторної дії у похідних бурштинової кислоти при доксорубіциновій кардіоміопатії та фторидній інтоксикації.

6. Встановити дію похідних бурштинової кислоти на показники метаболізму NO та тіол-дисульфідної системи в міокарді щурів на фоні доксорубіцинової кардіоміопатії і фторидної інтоксикації.

7. Провести квантово-хімічні дослідження механізмів кардіо­протекторної дії бурштинової кислоти.

*Об’єкт дослідження* – доксорубіцинова кардіоміопатія, фторидна інтоксикація.

*Предмет дослідження –* протекторні властивості яктону та мексикору в умовах доксорубіцинової кардіоміопатії та фторидної інтоксикації.

*Методи дослідження –* фармакологічні, токсикологічні, біохімічні, квантово-хімічні, статистичні.

**Наукова новизна отриманих результатів.** Пріоритетним є результат вивчення кардіопротекторних властивостей яктону порівняно з мексикором при доксорубіциновій кардіоміопатії, а також яктону при фторидній інтоксикації. Вперше встановлена антитоксична дія яктону при гострому отруєнні мишей доксорубіцином та натрію фторидом, а також на фоні тіопенталового сну.

На фоні яктону в дозі 140 мг/кг ДЛ50 доксорубіцину зростає в 3,8 рази, а в дозі 280 мг/кг – в 7,5 рази. При застосуванні яктону в дозі 140 мг/кг ДЛ50 натрію фториду зростає в 4,3 рази, а в дозі 280 мг/кг – в 6,6 рази. Яктон зменшує тривалість тіопенталового сну, що зростає на фоні доксорубіцину, фторурацилу, натрію фториду. Це свідчить про наявність у яктону дезінтоксикаційних, гепатопротекторних властивостей при введенні в токсичних дозах доксорубіцину, фторурацилу, натрію фториду. Визначена кардіопротекторна активність яктону при доксорубіциновій кардіоміопатії та фторидній інтоксикації щодо показників кардіо- і системної гемодинаміки. Так, при доксорубіциновій кардіоміопатії яктон запобігає змінам САТ, РІЛШ, РУІЛШ, які порушуються при цій патології. При фторидній інтоксикації яктон має протекторну дію стосовно Рмакс., РІЛШ, РУІЛШ, СІ, СИІ, ХОК, УОК, які були змінені під впливом фторурацилу та натрію фториду.

Вперше встановлена протекторна дія яктону щодо показників NO-обміну в міокарді щурів з доксорубіциновою кардіоміопатією, інтоксикацією натрію фторидом та фторурацилом, а саме: яктон підвищує активність NO-синтази, вміст аргініну, цистеїну, метіоніну та рівень загальних відновлених сульфгідрильних груп та понижує вміст нітротирозину. Встановлено, що при доксорубіциновій кардіоміопатії яктон і мексикор, а також яктон при фторидній інтоксикації, запобігають змінам показників прооксидантно-антиоксидантної системи (маркерів окиснювального пошкодження білків, активності супероксиддисмутази, компонентів глутатіонової системи), енергетичного обміну (компонентів аденілової системи, активності креатинфосфокінази, показників гліколізу, глюконеогенезу, глікогенолізу, циклу Кребса, малат-аспартатного шунта) в міокарді щурів. Також встановлена аналогічна спрямованість дії щодо біохімічних показників метаболізму міокарду при фторидній інтоксикації. Доповнені дані щодо змін біохімічних показників прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу та енергетичного обміну в міокарді щурів в умовах доксорубіцинової кардіоміопатії та фторидної інтоксикації.

Вперше досліджені квантово-хімічні властивості яктону, завдяки яким в молекулі визначені ділянки, що сприяють взаємодії яктону з позитивно зарядженими молекулами біологічно активних речовин та протонами.

**Практичне значення отриманих результатів.** Експериментальними дослідженнями патогенетично обґрунтована й доведена кардіопротекторна дія яктону порівняно з мексикором при доксорубіциновій кардіоміопатії та яктону при фторидній інтоксикації. Визначення фармакологічних і біохімічних механізмів кардіопротекторної дії яктону і мексикору є теоретичним обґрунтуванням доцільності застосування препаратів, що містять бурштинову кислоту, разом з антрацикліновими антибіотиками та антиметаболітами фторидного походження. Наявність у яктону та мексикору кардіопротекторних властивостей при застосуванні з доксорубіцином і фторурацилом є підставою для включення їх з метою захисту метаболізму міокарду до схеми лікування онкологічних та гематологічних хворих.

**Впровадження результатів дослідження.** Результати дисертаційного дослідження впроваджені на кафедрі фармакології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, на кафедрі фармакології Запорізького медичного університету, на кафедрі фармакології Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова.

**Особистий внесок здобувача.** Дисертаційна робота є самостійною науковою працею здобувача. Автор самостійно провела інформаційний пошук та аналіз літератури за тематикою, вибрала напрямок, об’єкт і методи дослідження. Разом з керівником сформулювала мету і завдання роботи. Здобувач брала участь в підборі тварин, формуванні у групи, введенні ЛЗ, евтаназії, підготовці та проведенні експериментів з визначення токсичності, кардіопротекторних властивостей похідних бурштинової кислоти, дослідах по встановленню біохімічних показників в міокарді. Біохімічні дослідження проводилися за сприяння кафедри фармакології та медичної рецептури Запорізького державного медичного університету (зав. каф. – проф. Белєнічев І.Ф.). Дисертант брала участь при проведенні квантово-хімічних експериментів, статистичній обробці даних.

Науковий аналіз отриманих результатів, оформлення дисертації виконані здобувачем самостійно. Автором разом із керівником сформульовані основні положення та висновки роботи. У наукових працях, що опубліковані у співавторстві, участь здобувача є визначальною.

**Апробація результатів дослідження.** Дисертаційна робота апробована на наукових конференціях та засіданнях кафедри фармакології та клінічної фармакології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця.

Основні положення роботи та результати дисертації висвітлені на III Національному з’їзді фармакологів (м. Одеса, 2006); 60-й ювілейній науково-практичній конференції студентів та молодих учених «Актуальні проблеми сучасної медицини» (м. Київ, 2006); 61-й Міжнародній науково-практичній конференції студентів та молодих учених «Актуальні проблеми сучасної медицини» (м. Київ, 2007); VII Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Клінічна фармація в Україні» (м. Івано-Франківськ, 2007); Науково-практичній конференції, присвяченій Всесвітньому Дню Здоров’я 2008 р., Захисту здоров’я від змін клімату (м. Київ, 2008); V Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю з клінічної фармакології «Досягнення та перспективи клінічної фармакології» (м. Вінниця, 2008); X конгресі Світової федерації українських лікарських товариств (м. Івано-Франківськ, 2008); XVI Російському національному конгресі «Человек и лекарство» (м. Москва, 2009); Міжнародній науково-практичній конференції, присвяченій Всесвітньому Дню Здоров’я 2009 р., «Врятуємо життя. Забезпечимо безпеку лікарень у надзвичайних ситуаціях» (м. Київ, 2009); XVI Російському національному конгресі «Человек и лекарство» (м. Москва, 2010); XII конгресі Світової федерації українських лікарських товариств, 100 років Укр. лік. товариству, 1910-2010 (м. Львів, 2010); VII Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю з клінічної фармакології, присвяченій 90-річчю професора О.О. Столярчука «Клінічна та експериментальна фармакологія метаболітних протекторів. Органопротекція, доказова медицина» (м. Вінниця, 2010); Науково-практичній конференції «Актуальні питання безпечного застосування ліків» (м. Тернопіль, 2013); XV конгресі СФУЛТ (м. Чернівці, 2014); Науково-практичній конференції «Досягнення клінічної фармакології та фармакотерапії на шляхах доказової медицини» (м. Вінниця, 2015).

**Публікація результатів дослідження.** Результати дисертаційного дослідження висвітлені у 25 наукових роботах, в тому числі 13 статтях у фахових журналах, з них – 3 статті одноосібні, 1 – у науко-метричному журналі, 9 – у тезах матеріалів конференцій, з’їздів, конгресів. Отримано 3 патенти на корисні моделі.

**Обсяг і структура дисертації.** Дисертаційна робота викладена на 163 сторінках машинописного тексту, складається зі вступу, огляду літератури, розділу «Матеріали та методи дослідження», чотирьох розділів власних досліджень, розділу, присвяченого аналізу та узагальненню результатів дослідження, висновків, списку використаних літературних джерел, який включає 242 найменування (166 – кирилицею, 76 – латиницею). Дисертація містить 15 таблиць, ілюстрована 16 рисунками.

**ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ**

**Матеріали та методи дослідження.** Експериментальні дослідження здійснені на 64 безпородних білих мишах обох статей масою 18-22 г, на 238 білих щурах лінії Вістар, з яких 49 тварин були інтактними, інші 189 – з доксорубіциновою кардіоміопатією та фторидною інтоксикацією, масою 180-200 г і на 63 кролях породи Шиншила масою 1,5-3 кг, отриманих з віварію Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, м. Київ.

Дослідження гострої токсичності доксорубіцину, натрію фториду на мишах за внутрішньоочеревинного введення проводили за методом В.Б. Прозоровського згідно з методичними рекомендаціями ДЕЦ МОЗ України [Стефанов А.В., 2002]; препарати попередньо розчиняли у воді для ін’єкцій. Для дослідження протекторної дії яктону його вводили мишам дозами 140 мг/кг, 240 мг/кг внутрішньоочеревинно.

Для визначення детоксикуючої функції печінки доксорубіцин вводили щурам внутрішньоочеревинно в дозі 30 мг/кг, фторурацил – 180 мг/кг, натрію фторид – 10 мг/кг – за годину до тіопенталу натрію дозою 80 мг/кг. Яктон вводили внутрішньошлунково дозою 357 мг/кг за 1 годину до токсикантів.

Вплив яктону на показники кардіо- та системної гемодинаміки визначали за рекомендаціями Державного фармакологічного центру МОЗ України [Стефанов А.В., 2002]. Експериментальні дослідження виконували на кролях породи Шиншила масою 2,5-3,3 кг. У гострому експерименті (наркоз – уретан 1 г/кг) після катетеризації лівого шлуночка серця (ЛШС) реєстрували головні параметри кардіо- та системної гемодинаміки [Чекман І.С., 2009] – максимальний тиск лівого шлуночка (Р max.), системний артеріальний тиск (САТ), частоту серцевих скорочень (ЧСС).

Усі показники реєстрували на приладі НР VIRIKUA component Monitoring System (Hewlet Packard, Німеччина), також розраховували серцевий індекс (СІ, мл/м2/хв), систолічний індекс (СиІ, мл/м2/хв), робочий ударний індекс лівого шлуночка (РІЛШ, кгм/м2/хв), дебіт серця (Д, мл/с), ударний об’єм крові (УОК, мл), хвилинний об’єм крові (ХОК, мл/хв), загальний периферичний опір (ЗПО, дм/см2).

Доксорубіцинову кардіоміопатію моделювали на кролях за умови внутрішньовенного введення доксорубіцину-КМП протягом 5 тижнів дозою 5 мг/кг. Перед введенням доксорубіцину за 1 годину внутрішньо­венно вводили яктон дозою 560 мг/кг.

Фторидну інтоксикацію спричинювали одноразовим внутрішньо­венним введенням натрію фториду дозою 20 мг/кг кролям за експозиції 40 хв. Перед введенням натрію фториду за 1 годину внутрішньовенно вводили яктон дозою 560 мг/кг.

Дослідження проводили із моделюванням доксорубіцинової кардіоміопатії на щурах, яку зумовлювали внутрішньоочеревинним введенням доксорубіцину протягом 4 тижнів дозою 5 мг/кг 1 раз на добу [Трофімова Т.С., 2004]. Фторидну інтоксикацію відтворювали внутрішньоочеревинним введенням фторурацилу дозою 180 мг/кг [Arellano M., 1998]. Натрію фторид вводили внутрішньоочеревинно дозою 10 мг/кг [Чекман И.С., 2007]. Яктон вводили дозою 357 мг/кг упродовж 4 тижнів за годину до доксорубіцину [Яковлєва І.Ю., 2009]. 30 мг/кг мексикору тварини отримували за тією самою схемою [Коровкин М.В., 2012]. Дози лікарських засобів визначали застосуванням даних препаратів в експериментальних дослідженнях: доза яктону для щурів становила 357 мг/кг, для мишей – 140 мг/кг, 280 мг/кг. Доза яктону в експериментах на кролях дорівнювала 560 мг/кг і була розрахована за методичними рекомендаціями ДЕЦ МОЗ України з урахуванням видової чутливості [Яковлєва І.Ю., 2009], а мексикору – 50 мг/кг [Коровкин М.В., 2012].

Для біохімічних методів дослідження тканини серця гомогенізували на холоді, в сольовому ізотонічному середовищі (0,15 МKCl) при температурі +4°С за допомогою скляного гомогенізатора, у співвідношенні тканина-сольовий розчин 1:40. Безбілковий екстракт отримували додаванням гомогенази тканини серця в хлоридну кислоту (0,6 М) з подальшою нейтралізацією 5,0 М калію карбонатом. Мітохондріальну фракцію виділяли методом диференційного центрифугування в рефрижераторній центрифузі Sigma (Німеччина) в 10-разовому об’ємі середовища [Чекман И.С., 2010].

Вміст глюкозо-6-фосфат визначали ензиматичним методом, кількість глікогену встановлювали в осаді тканин міокарда колориметрично-антроновим методом [Прохорова М.И., 1982]. СОД у цитозольній фракції досліджували за реакцією відновлення нітротетразолію синього за наявності феназинметасульфату. Активність СОД визначали в у.о./мг білка/хв [Чевари С. и соавт., 1988; Somogyi A., 2001]. Глутатіон відновлений встановлювали за методом, заснованим на взаємодії ортофталієвого ангідриду з відновленим глутатіоном, унаслідок чого утворюється флюоресціюючий комплекс, який реєструється флюорометрично при Ex/Em=340/420 нм. Глутатіон розраховували за калібрувальною кривою [Беленичев И.Ф., 2009]. Визначення активності ГР грунтується на вимірі швидкості окиснення NADPH, яка реєструється спектрофотометрично за зменшенням оптичної щільності з довжиною хвилі 340 нм. Маркери окисного пошкодження білків кардіоміоцитів – альдегідфенілгідразону (АФГ) і кетонфенілгідразону (КФГ) виявляли за методом Halliwell B. (1999). Вміст лактату та малату визначали за методом Хохорста, пірувату – за методом Цоха-Лампрехта, ізоцитрату в тканинах – за методом Зіберта [Чекман И.С. и соавт., 2010]. Активність цитохром-С-оксидази встановлювали спектрофотометрично на підставі інтенсивності окиснення відновленого цитохрому ферментом, який міститься в розчині. [Прохорова М.И., 1982]. Визначали активність малатдегідрогенази, в якій кількість окисненого малату еквімолярна кількості відновленого піридин нуклеотиду [Прохорова М.И., 1982]. Загальна активність NO-синтази визначається флюорометричним методом [Чекман И.С. и соавт., 2010]. Нітротирозин встановлювали в гомогенаті серця твердофазним імуносорбентним методом за набором фірми ELISA та виражали в нм/г тканини [Halliwell B., 1985]. Стабільні метаболіти оксиду азоту вимірювали колориметричним методом після взаємодії з реактивом Гриссу [Чекман И.С., 2010]. Концентрації аргініну, аспартату, метіоніну, цистеїну та глутатіону визначали методом тонкошарової хроматографії з подальшою спектрофотометрією елюату [Прохорова М.И., 1982]. Вміст сумарних SH груп встановлювали з 5,5-дитіобіс-7-нітробензойною кислотою. Концентрацію білка оцінювали за методом Бредфорда [Прохорова М.И., 1982], надалі розраховували коефіцієнти білок/сечовина. Вміст аденілових нуклеотидів ідентифікували тонкошаровою хроматографією з подальшою спектрофотометрією, активність креатинфосфокінази – фотоколориметричним методом за збільшенням кількості креатину [Чекман И.С. и соавт., 2010]. Дослідження функціональної активності мітохондрій проводили *in vitro* після виділення мітохондріальної фракції та визначали методом диференційного центрифугування, утворення мітохондріальної пори – спектрофотометрично за зниженням світлопоглинання при 540 нм, потенціал внутрішньої мембрани мітохондрій – за зміною флуоресценції сафроніну-О [Яковлєва І.Ю., 2013]. Квантово-фармакологічні дослідження диметиламіноетилового ефіру янтарної кислоти (ДМЕБК) і його протонованої форми (ПДМБК) здійснені за допомогою програм Mopac і HyperChem 7.0 [Апостолова Е.С., 1999; Флениген М., 1980]. Проведено геометричну оптимізацію ДМЕБК та ПДМБК послідовно методом молекулярної механіки ММ+, напівемпіричним методом PM3і, методом abinitio 6-31G\* [Соловьев М.Е., 2005]. Для всіх досліджень використано алгоритм Рібера–Полака.

Усі статистичні розрахунки проводили за допомогою спеціалізованої програми «BioStat 2009». Отримані результати оцінювали на підставі статистичної обробки методом варіаційної статистики [Лапач С.Н., 2002; Тавинцев В.Д., 1999]. Вірогідність різниці між досліджуваними показниками визначали за критерієм t Стьюдента. Проводився тест на нормальність розподілу Шапіро–Уїлка. Порівняння для непарних вимірювань проводили з використанням U-тесту Манна–Уїтні. Різницю між показниками вважали статистично вірогідною при *р≤0,05*.

**Результати досліджень та їх обговорення.** Спочатку визначали протекторний вплив яктону за гострої інтоксикації доксорубіцином, натрію фторидом, які можуть спричинити гістотоксичну гіпоксію. Яктон вводили дозами 140 мг/кг і 240 мг/кг. На фоні доксорубіцину та натрію фториду яктон мав протекторний вплив, підвищував дозозалежність від ДЛ50 як доксорубіцину, так і натрію фториду. Надалі визначали вплив яктону на тривалість тіопенталового сну щурів, яким вводили доксорубіцин, фторурацил і натрію фторид. У разі токсичної дози доксорубіцину тривалість сну зростає у 2,9 рази. На тлі фторурацилу тривалість сну підвищується в 3,8, а натрію фториду – в 2,9 рази. Яктон скорочував тривалість тіопенталового сну на фоні доксорубіцину на 31%, на фоні фторурацилу – на 25,9%, натрію фториду – на 39,9%. Результати підтверджують наявність у яктону дезінтоксикаційних, гепатопротекторних властивостей за умови введення в токсичних дозах доксорубіцину, фторурацилу, натрію фториду.

У разі доксорубіцинової кардіоміопатії, яку моделювали в кролів, змінюються показники кардіо- і системної гемодинаміки, що характеризують скоротливу активність міокарда: знижуються максимальний тиск лівого шлуночка – на 19,9%, системний артеріальний тиск – на 17,5%, робочий індекс лівого шлуночка – на 28,8%, робочий ударний індекс лівого шлуночка – на 20,2%. Яктон за попереднього введення дозою 560 мг/кг реалізує кардіопротекторну дію в разі доксорубіцинової кардіоміопатії стосовно зазначених показників скоротливої активності міокарда (Рмакс, САТ, РІЛШ, РУІЛШ). Яктон підвищує значення максимального тиску лівого шлуночка на 32,4%, системного артеріального тиску – на 26,1%, робочого індексу лівого шлуночка – на 37%, робочого ударного індексу лівого шлуночка – на 12,2% (табл. 1).

Таблиця 1

**Вплив яктону на показники кардіо- і системної гемодинаміки кролів при доксорубіциновій інтоксикації
(М±m)**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Групи тварин | ЧСС, уд./хв | P макс., мм рт.ст. | САТ, мм рт.ст. | ХОК, мл/хв | СІ, мл/м2/хв | УОК, мл | СиІ, мл/м2 | ЗПО, дин/с/ см-5 | РІЛШ, кгм/м2/хв | РУІЛШ, кгм/м2/ хв | Д, мл/с |
| Інтактні (n=12) | 278±6,0 | 156,5±10,5 | 137,2±8,4 | 1114,8±67,1 | 3915,1±260 | 4,1±0,23 | 14,1±0,95 | 10192,4±782 | 7202,3±654 | 24,7±2,2 | 18,5±1,2 |
| ДОК (n=7) | 270±11,1 | 125,2±9,2\* | 113,1±10,5\* | 997,2±88,4 | 3532±318,1 | 3,5±0,37 | 11,1±1,2 | 9013,4±1022 | 5125,1±623,1\* | 19,7±2,2\* | 16,5±1,6 |
| ДОК+Яктон (n=7) | 289,1±10,9 | 165,8±9,3\*\* | 142,6±9,1\*\* | 1083,2±44,1 | 3631,1±380,1 | 3,5±0,23 | 13,4±0,56 | 10661,2±745 | 7023,2±761\*\* | 22,1±1,5\*\* | 18,1±0,5 |

Примітки: \* Р<0,05 порівняно з інтактними;

 \*\* Р<0,05 порівняно з доксорубіцином.

За умови інтоксикації фторурацилом у кролів змінюються показники кардіо- і системної гемодинаміки, що характеризують скоротливу активність міокарда: зменшується максимальний тиск лівого шлуночка
(–23,3%, системний артеріальний тиск (–11,3%), хвилинний (–23,7%) та ударний об’єм крові (–26,8%), систолічний індекс (–25,9%), серцевий індекс (–22%), робочий індекс лівого шлуночка (–19%), робочий ударний індекс лівого шлуночка (–20,2%), підвищується загальний периферичний судинний опір (+29,9%). Яктон за попереднього введення реалізує кардіопротекторну дію в разі інтоксикації фторурацилом стосовно зазначених показників скоротливої активності міокарда, тобто порівняно з контролем не спричинює вірогідних змін показників кардіо- та системної гемодинаміки, підвищуючи порівняно з введенням фторурацилу Рмакс. (+28,1%), САТ (+9,7%), РІЛШ (+27%), РУІЛШ (+30,2%), СІ (+46%), СИІ (+39,3%), ХОК (+48,4%), УОК (+46,7%) і знижуючи ЗПО (–22,1%). У разі інтоксикації кролів натрію фторидом, аналогічно до інтоксикації фторурацилом, змінюються показники кардіо- і системної гемодинаміки, і яктон, за попереднього введення до натрію фториду, реалізує кардіопротекторну дію аналогічно фторурацилу.

Для визначення біохімічної фармакодинаміки похідних бурштинової кислоти в експериментах на щурах з модельованою доксорубіциновою кардіоміопатією і фторидною інтоксикацією (фторурацилом і натрію фторидом) досліджували певні показники метаболізму міокарда в інтактних щурів, з модельованою доксорубіциновою кардіоміопатією, гострою фторидною інтоксикацією фторурацилом і натрію фторидом, а також вплив на ці маркери пошкодження метаболізму міокарда яктону порівняно з мексикором. З розвитком доксорубіцинової кардіоміопатії й інтоксикації фторидами за порушеннями вмісту біохімічних показників прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу та окиснювальної модифікації білків можна стверджувати кардіотоксичність цих лікарських засобів. Доксорубіцин, фторурацил, натрію фторид спричинювали пригнічення антиоксидантної системи та розвиток оксидативного стресу. Так, спостерігалося пригнічення активності СОД і підвищення рівня маркерів окиснювальної модифікації білка АФГ і КФГ у міокарді. Активність СОД зменшується при введенні доксорубіцину в 2,3, фторурацилу – в 1,6 рази, натрію фториду – на 36%. Рівень АФГ і КФГ під впливом доксорубіцину зростає в 2,6 та 2,5 рази, фторурацилу– в 2,5 і 2,3 рази, натрію фториду – в 1,9 і 2 рази відповідно (табл. 1).

Спостерігалося також зниження активності глутатіонпероксидази та глутіонредуктази. Доксорубіцин зменшував активність глутатіон­пероксидази в 1,4, глутатіонредуктази – в 2 рази; фторурацил – активність глутатіонпероксидази на 28%, глутатіонредуктази – на 44%; натрію фторид – активність глутатіонпероксидази на 19%, глутатіонредуктази – на 29%. Отримані дані свідчать про виснаження антиоксидантних систем організму, активацію окиснювальної модифікації білків за умови введення в токсичних дозах доксорубіцину, фторурацилу, натрію фториду.

Доксорубіцин, фторурацил, натрію фторид спричинювали ішемічні зміни обміну білка в міокарді, які характеризувалися зниженням кількості цитоплазматичного та мітохондріального білка, зменшенням коефіцієнта білок/сечовина. Так, доксорубіцин знижував вміст цитоплазматичного білка в 1,7, мітохондріального білка – в 1,9 рази, коефіцієнта білок/сечовина – в 2,7 рази. Фторурацил зменшував кількість цитоплазматичного білка на 27%, мітохондріального білка – в 1,9 рази, коефіцієнта білок/сечовина – на 26%. Натрію фторид зумовлював зменшення впливу цитоплазматичного білка на 21%, мітохондріального – в 1,2 рази, коефіцієнта білок/сечовина – на 15%.

Ці дані засвідчують пригнічення процесу синтезу білка. Яктон і мексикор мали значний антиоксидантний ефект, що виявлялося в підвищенні активності СОД, ГПР, ГР, зниженні маркерних показників окиснювальної модифікації білків – АФГ і КФГ (табл. 2).

Таблиця 2

**Вплив яктону та мексикору на показники антиоксидантної системи, окиснювальної модифікації білка, протеїнсинтази в міокарді щурів
за доксорубіцинової кардіоміопатії**

**(М±m)**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Досліджувані показники** | **Інтактні** | **ДОК** | **Яктон+ДОК** | **Мексикор+ДОК** |
| Активність СОД, у.е./мг/хв | 271,8±10,7 | 168,2±8,4\* | 215,5±7,7\*\* | 214,3±6,5\*\* |
| Активність ГПР, мкм/мг/хв | 151,7±4,2 | 106,4±5,9\* | 128,9±4,7\*\* | 125,3±8,9\*\* |
| Активність ГР, мкм/мг/хв | 20,1±0,65 | 10,1±0,3\* | 19,2±0,2\*\* | 18,1±0,1\*\* |
| АФГ, у.е./г білка | 7,6±0,5 | 19,2±1,1\* | 13,3±1,2\*\* | 13,5±1,0\*\* |
| КФГ, у.е./г білка | 11,7±0,63 | 29,8±1,9\* | 14,2±1,3\*\* | 14,3±1,2\*\* |
| Білок-цт, міліграм/г | 110±2,5 | 72±1,4\* | 99,4±1,5\*\* | 98,0±1,6\*\* |
| Білок-мх, міліграм/г | 15,8 ±1,1 | 8,0±0,8\* | 13,1±1,2\*\* | 13,2±1,3\*\* |
| Коефіцієнт білок/сечовина | 34,31 | 22,2\* | 32,7\*\* | 32,9\*\* |

Примітки: \* Р<0,05 щодо інтактних тварин;

 \*\* Р<0,05 щодо натрію фториду та фторурацилу.

За доксорубіцинової кардіоміопатії яктон і мексикор підвищують активність СОД на 28% і 27%, активність ГПР – на 20% і 18%, ГР – в 1,9 та 1,8 рази, вміст білка цитоплазми – на 27% і 26%, вміст білку мітохондрій – на 64% і 65%, коефіцієнта білок/сечовина – на 47% і 48%, знижуючи концентрацію АФГ на 30% і 29%, КФГ – на 53% і 52%. Яктон і месикор, порівняно з інтоксикацією доксорубіцином, підвищують вміст показників, які характеризують антиоксидантний захист і протеїнсинтез (концентрацію цитоплазматичного, мітохондріального білку, коефіцієнта білок/сечовина). Нормалізація вмісту білку в цитоплазмі та мітохондріях під дією препаратів підтверджує їх репаративні властивості.

Подібна спрямованість дії яктону спостерігалася за фторидної інтоксикації фторурацилом і натрію фторидом. Доцільність призначення яктону з доксорубіцином і фторидами обумовлена його ергогенною дією. У міокарді щурів з ДОК порушуються процеси енергосинтезу, про що свідчить зниження рівня АТФ на 43% та збільшення вмісту АМФ (аденозинмонофосфату) вдвічі. Концентрація АДФ вірогідно не змінюється. Отримані дані свідчать про порушення процесів енергопродукції в міокарді щурів з ДОК (рис. 1). Разом з тим, змінюється активність ферменту креатинфосфокінази, що бере участь у перенесенні енергії: за доксорубіцинової кардіоміопатії активність КФК у цитозолі падає вдвічі, в мітохондріях – на 45%. При цьому зростає вміст ізоензиму МВ-КФК у сироватці крові. Аналогічні зміни показників аденілової системи й активності креатинфосфокінази спостерігаються в разі фторидних інтоксикацій.

****

Рис. 1. Вплив яктону та мексикору на вміст аденілових нуклеотидів у міокарді щурів за доксорубіцинової кардіоміопатії

Крім того, в разі доксорубіцинової кардіоміопатії і фторидних інтоксикацій зменшується активність цитохром-С-оксидази в міокарді, що свідчить про порушення активності ферментів дихального ланцюга. Яктон і мексикор нормалізують як вміст компонентів аденілової системи, так і активність КФК, цитохром-С-оксидази за патологічних станів, що, можливо, пов’язано з субстратною роллю сукцинату (рис. 2).



Рис. 2. Вплив яктону та мексикору на активність КФК у міокарді та ізоензиму КФК (МВ-КФК) – в сироватці крові щурів при доксорубіциновій кардіоміопатії

Розвиток доксорубіцинової кардіоміопатії супроводжується порушеннями показників системи гліколізу: вміст пірувату знижується на 44%, ізоцитрату – на 38%, малату – на 47%, що демонструє зменшення продукції енергії в міокарді щурів за цієї патології альтернативними шляхами. Крім того, зменшення вмісту малату свідчить про порушення процесів окиснення на дикарбоновій ділянці в циклі Кребса, а рівня ізоцитрату – про порушення процесів окиснення на 3-карбоновій ділянці циклу Кребса. Зниження активності НАД-залежної малатдегідрогенази на 31% може обумовлювати пригнічення активності малат-аспартатного шунта, що супроводжує патологічні процеси в кардіоміоцитах (ішемію, гіпоксію, кардіоміопатію), порушуються вміст та співвідношення глутамату і аспартату, що також свідчить про зміни активності малатдегідрогенази. Разом з пригніченням енергопродукуючої ролі гліколізу зростає вміст лактату на 67%, що підтверджує розвиток ацидозу на фоні доксорубіцинової кардіоміопатії. За даної патології також порушуються процеси глюконеогенезу та глікогенолізу, що доведено падінням вмісту глікогену в 4,7 та глюкозо-6-фосфату – в 2,1 рази в кардіоміоцитах. Отримані дані підтверджують відомості літератури щодо порушення процесів енергозабезпечення скоротливої функції міокарда за доксорубіцинової кардіоміопатії. У випадку фторидних інтоксикацій спостерігається подібна спрямованість порушень вищезазначених біохімічних показників. Яктон і мексикор при цьому проявляють односпрямовану кардіопротекторну дію за всіх модельних патологічних станів. Зміни енергетичного і окиснювального метаболізму в разі доксорубіцинової кардіоміопатії та фторидних інтоксикацій спричинюють розвиток мітохондріальної дисфункції. Яктон і мексикор завдяки антиоксидантній та енерготропній дії, активізуючому впливу на малат-аспартатний шунт проявляють мітопротекторну активність, запобігаючи відкриттю мітохондріальної пори, та збільшують мембранний потенціал мітохондрій.

За доксорубіцинової кардіоміопатії порушується цілісність ендотелію судин і це супроводжується змінами ендотелійрелаксуючого фактору (оксиду азоту), активності ферменту NO-синтази та показників, що свідчать про порушення транспорту оксиду азоту [Голиков П.П., 2004]. Нами встановлено, що в разі доксорубіцинової кардіоміопатії та фторидних інтоксикацій порушуються також показники NO і тіол-дисульфідної системи. У випадку доксорубіцинової кардіоміопатії активність ферменту NO-синтази знижувалася на 55%, інтоксикації фторурацилом – на 41%, інтоксикації натрію фторидом – на 29%.

Визначено зниження продукції стабільних метаболітів оксиду азоту – нітратів на тлі вираженого дефіциту синтезу L-аргініну. За доксорубіцинової кардіоміопатії спостерігалося також падіння рівня
L-аргініну в 1,9 рази, при інтоксикації фторурацилом – на 27%, при інтоксикації натрію фторидом – на 22%. Паралельно реєструвалося порушення транспорту оксиду азоту – зниження рівня тіовмісних амінокислот і сумарної кількості відновлених тіолів білкових молекул. За доксорубіцинової кардіоміопатії рівень цистеїну знижувався на 52%, метіоніну – на 36%, загальних відновлених тіогруп – у 1,8 рази. Рівень нітротирозину підвищується у випадку доксорубіцинової кардіоміопатії в 2,6, інтоксикації фторурацилом – в 2,3 рази, інтоксикації натрію фторидом – в 2,1 рази. Яктон за доксорубіцинової і фторидної кардіоміопатії певною мірою відновлював активність NO-синтази і рівень L-аргініну, а також надавав захисну дію щодо транспорту NO, за рахунок збереження відновлених тіолів.

Квантово-фармакологічні дослідження показують, що яктон має широкий спектр лікувальної дії, здатність реагувати з позитивно зарядженими фрагментами біологічно активних речовин і протонами, що є основою його дії на активність ферментів. Проведені фармакологічні, біологічні та квантово-хімічні дослідження препарату стверджують наявність кардіопротекторних властивостей як за доксорубіцинової кардіоміопатії, так і фторидних інтоксикацій і демонструють доцільність призначення сукцинвмісних сполук у комплексній протипухлинній фармакотерапії разом з антрацикліновими антибіотиками та фторвмісними антиметаболітами.

**ВИСНОВКИ**

1. Яктон понижує гостру токсичність доксорубіцину та натрію фториду в експериментах на мишах: підвищує ДЛ50 доксорубіцина в 3,8 рази в дозі 140 мг/кг. При введенні яктону в дозі 280 мг/кг ДЛ50 доксорубіцину зростає в 7 разів. При введенні яктону в дозі 140 мг/кг внутрішньочеревно ДЛ50 натрію фториду зростає в 4,3 рази, а при введенні в дозі 280 мг/кг ДЛ50 – в 6,6 рази. Яктон понижує тривалість тіопенталового сну щурів на фоні доксорубіцину, фторурацилу, натрію фториду, що також підтверджує наявність у нього дезінтоксикаційної дії при сумісному застосуванні з антрацикліновими антибіотиками та фторвмісними сполуками.
2. Попереднє введення кролям з доксорубіциновою кардіоміопатією яктону в дозі 560 мг/кг викликає кардіопротекторну дію стосовно показників скоротливої активності міокарда: порівняно з нелікованими тваринами – вірогідно підвищується у Рмакс на 32,4%, САТ на 26,1%, РІЛШ на 37%, РУІЛШ на 12,2% відносно дії одного доксорубіцину. Яктон при попередньому введенні проявляє кардіопротекторну дію при інтоксикації фторурацилом та натрію фторидом стосовно показників скоротливої активності міокарда, тобто порівняно з контролем не викликає вірогідних змін Рмакс, САТ, РІЛШ, РУІЛШ, СІ, СИІ, ХОК, УОК.
3. Яктон, введений до моделювання доксорубіцинової кардіоміопатії та фторидної інтоксикації (фторурацилом, натрію фторидом) має кардіопротективну дію відносно антиоксидантних ферментів (СОД, ГПР, ГР), показників окиснювальної модифікації білків (АФГ, КФГ), протеїнсинтезу (вміст мітохондріального білку) в міокарді щурів.
4. Яктон та мексикор при доксорубіциновій кардіоміопатії співставимо відновлюють вміст АТФ на 47% та 42% та активність цитохром-С-оксидази в кардіоміоцитах на 37% та 36%, активність креатинфосфокінази в цитозолі на 80% та 70%, мітохондріях міокарда на 60% та 61% і ізоферменту КФК в сироватці крові щурів на 36% та 31%. При фторидній інтоксикації спостерігається аналогічна спрямованість змін під впливом яктону.
5. Яктон та мексикор при доксорубіциновій кардіоміопатії уповільнюють гальмування активності малат-аспартатного шунта, про що свідчить підвищення активності малатдегідрогенази на 16% та 20%, збільшення вмісту малату 59% та 58%, аспартату на 31% та 25%, глутамату на 28% та 26%, запобігання розвитку ацидозу, активації глюконеогенезу, гліколізу, прояви мітопротекторної дії. При фторидній інтоксикації спрямованість змін під впливом яктону аналогічна.
6. Яктон, введений внутрішньоочеревинно щурам до моделювання доксорубіцинової кардіоміопатії та фторидних інтоксикацій (фторурацилом та натрію фторидом) проявляє протективний ефект щодо показників синтезу, транспорту та метаболізму оксиду азоту і тіол-дисульфідної системи, запобігаючи розвитку оксидативного та нітрозуючого стресу. Так, при доксорубіциновій кардіоміопатії яктон підвищує активність
NO-синтази на 66%, вміст L-аргініну на 56%, метіоніну на 39%, цистеїну на 80%, загальних відновлених SH груп на 48%, понижує рівень нітротирозину на 38%.
7. На підставі проведених квантово-хімічних розрахунків молекул ДМЕБК та ПДМЕБК встановлено, що похідні бурштинової кислоти мають широкий спектр фармакологічної дії. Аналіз розташування молекулярних орбіталей в ДМЕБК та його протонованій формі, показав, що ці дві частки мають різні електронодонорні та електроноакцепторні центри, які впливають на характер їх взаємодії з біолігандами.

**СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Максимчук О. О. Вплив яктону на токсичність доксорубіцину, натрію нітропрусиду, натрію фториду в експериментах на мишах / О. О. Максимчук // Науковий вісник Національного медичного університету імені О. О. Богомольця. – 2006. – № 2. – С. 39–41.
2. Максимчук О. О. Дослідження квантово-фармакологічних властивостей диетиламіноетилового ефіру янтарної кислоти (яктону і його протонової форми) / О. О. Максимчук, А. Ю. Шермолович, Т. Ю. Небесна, І. С. Чекман // Науковий вісник Національного медичного університету імені О. О. Богомольця. – 2007. – № 1 (11). – С. 36–40. *(Внесок дисертанта – проведення квантово-хімічних досліджень, збір та аналіз отриманих даних).*
3. Максимчук О. О. Дослідження квантово-фармакологічних властивостей та прогнозування спектру фармаколітичної активності янтарної кислоти / Т. Ю. Небесна, Л. М. Гущіна, І. С. Чекман, С. А. Олійник, О. О. Максимчук // Вісник проблем біології та медицини. – 2009. – Вип. 1. – С. 101–106. *(Внесок дисертанта – аналітичний огляд літератури, проведення квантово-хімічних досліджень та аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку).*
4. Максимчук О. О. Біохімічні моделі оцінки кардіопротекторної дії біологічно активних сполук / І. С. Чекман, В. Ю. Дяченко, О. О. Максимчук // Актуальні проблеми сучасної медицини. Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2009. – Т. 9, вип. 2 (26). – С. 134–136. *(Внесок дисертанта – участь в обговоренні результатів, підготовка статті до друку).*
5. Максимчук О. О. Вплив яктону на діяльність серця і показники системної гемодинаміки у кролів при інтоксикації натрію фториду / О. О. Максимчук // Науковий вісник Національного медичного університету імені О. О. Богомольця. – 2009. – № 2 (23). – С. 46–48.
6. Максимчук О. О. Вплив яктону на показники метаболізму NO в міокарді щурів при доксорубіциновій кардіоміопатії / О. О. Максимчук, І. С. Чекман, Н. О. Горчакова, І. Ф. Бєленічев // Український науково-медичний молодіжний журнал. – 2010. – № 3–4. – С. 38–41. *(Внесок дисертанта – формулювання мети, участь у проведенні експерименту, збір та статистичний аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку).*
7. Максимчук О. О. Експериментальне обґрунтування застосування яктону для корекції мітохондріальної дисфункції в умовах доксорубіцинової кардіоміопатії / І. С. Чекман, І. О. Горчакова, І. Ф. Бєленічев, О. О. Максимчук, С. В. Павлов // Доповіді Національної Академії наук України. – 2010. – № 5. – С.193–198. *(Внесок дисертанта –проведення квантово-хімічних досліджень, систематизація матеріалу, участь у статистичній обробці результатів, підготовка статті до друку).*
8. Максимчук О. О. Вплив яктону на показники прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу та протеїнсинтезу у щурів при фторидній інтоксикації / І. С. Чекман, О. О. Максимчук, Н. О. Горчакова, І. Ф. Бєленічев, С. В. Павлов // Науковий вісник Національного медичного університету імені О. О. Богомольця – 2011. – № 1 (32). – С. 49–54. *(Внесок дисертанта – проведення досліджень, аналіз літератури).*
9. Максимчук О. О. Комплексоутворення доксорубіцину з бичачим сироватковим альбуміном / Н. О. Горчакова, І. С. Чекман, Н. М. Власова, Л. П. Головкова, І. І. Геращенко, О. О. Максимчук // Доповіді Національної Академії наук України. – 2011. – № 4. – С. 177–181. *(Внесок дисертанта – формулювання мети, виконання експериментальних досліджень, систематизація матеріалу, підготовка статті до друку).*
10. Ракетська О. О. Вплив яктону та мексикору на прооксидантно-антиоксидантний гомеостаз і протеїнсинтез у міокарді щурів в умовах доксорубіцинової кардіоміопатії / О. О. Ракетська, І. С. Чекман, Н. О. Горчакова // Запорожский медицинский журнал. – 2015. – № 2 (89). – С. 25–27. *(Внесок дисертанта – аналіз літератури, проведення експериментів, участь у систематизації матеріалів).*
11. Ракетська О. О. Вплив яктону та мексикору на показники енергетичного обміну у міокарді щурів в умовах доксорубіцинової кардіоміопатії / О. О. Ракетська, І. С. Чекман, Н. О. Горчакова, І. Ф. Бєленічев // Вісник проблем біології та медицини. – 2015. – Т. 2, вип. 3. – С. 214–217. *(Внесок дисертанта – аналітичний огляд літератури, проведення експериментів).*
12. Максимчук О. О. Вплив яктону на показники кардіо- та системної гемодинаміки у кролів при інтоксикації фторурацилом / О. О. Максимчук // Лікарська справа. – 2015. – № 3–4. – С. 150–153.
13. Ракетська О. О. Вплив яктону та мексикору на показники гліколізу і глюконеогенезу та енергопродукуючої функції мітохондрій у міокарді щурів в умовах доксорубіцинової кардіоміопатії / О. О. Ракетська, І. С. Чекман, Н. О. Горчакова // Запорожский медицинский журнал. – 2015. – № 4 (91). – С. 25–27. *(Внесок дисертанта – систематизація матеріалу, участь у статистичній обробці результатів).*
14. Пат. 25218 Україна. Спосіб лікування гострих інтоксикацій / Максимчук О.О., Чекман І.С., Горчакова Н.О., Савченко Н.В.; заявник та патентовласник Національний медичний університет імені О. О. Богомольця. – № u200704409, заявл. 20.04.07; опубл. 25.07.07, Бюл. № 11.
15. Пат. 27272 Україна. Застосування яктону як кардіопротектора / Максимчук О.О., Чекман І.С.; заявник та патентовласник Національний медичний університет імені О. О. Богомольця. – № u2007706260, заявл. 06.06.07; опубл. 25.10.07, Бюл. № 10..
16. Пат. 32470 Україна. Застосування яктону як антиоксиданту / Максимчук О.О., Горчакова Н.О., Чекман І.С., Олійник С.А.; заявник та патентовласник Національний медичний університет імені О. О. Богомольця. – № u20082174, заявл. 20.02.08; опубл. 12.05.08, Бюл. № 9.
17. Максимчук О. О. Бурштинова кислота та її похідні як лікарські засоби // Український науково-медичний молодіжний журнал – 2006. – Спецвипуск, присвячений 165-річчю Національного медичного університету імені О. О. Богомольця та 125-річчю студентського наукового товариства імені О. А. Киселя. – С. 45.
18. Максимчук Е. А. Изучение квантово-фармакологических характеристик и органопротекторного влияния яктона, тиотриазолина, кверцетина, корветина в сочетании с химиотерапевтическими препаратами / И. С. Чекман, Н. А. Горчакова, С. Б. Французова, Е. А. Нагорная, Е. А. Максимчук, А. А. Резниченко, Н. П. Красильникова, Е. В. Шумейко, О. А. Выговская, Т. Ю. Небесная // ХІV Российский Национальный конгресс «Человек и лекарство» (Москва, 16-20 апреля 2007 г.). – М., 2007. – С. 460.
19. Максимчук О. О. Медичне значення препаратів бурштинової кислоти / О. О. Максимчук // Міжнародна науково-практична конференція, присвячена 60-річчю ВООЗ та дню здоров’я (Харків 7-8 квітня 2008 р.): тези доповідей. – Харків: ВПП «Контраст», 2008. – С. 121–122.
20. Максимчук О. О. Антитоксические свойства метаболитных препаратов и суспензии нанодисперсного кремнезема / И. С. Чекман, Н. А. Горчакова, Т. Ю. Небесная, А. А. Ризниченко, О. В. Ницак, Е. А. Максимчук // ХV Российский Национальный конгресс «Человек и лекарство» (Москва 14-18 апреля 2008 г.). – М., 2008. – С. 726–727.
21. Максимчук О. О. Яктон – нова біологічно активна сполука з кардіотропною дією / М. О. Лозинський, І. С.Чекман, Н. О. Горчакова, О. О. Максимчук, А. Ю. Шермолович // Національна науково-технічна конференція з міжнародною участю «Актуальні проблеми синтезу і створення нових біологічно активних сполук та фармацевтичних препаратів: тези доповідей. – Львів, 15-18 жовтня 2008 р. – С. 201.
22. Максимчук О. О. Дослідження протекторного впливу яктону на показники кардіо- і системної гемодинаміки при інтоксикації фторурацилом: матеріали ІІ Міжнародного конгресу студентів і молодих вчених «Актуальні проблеми сучасної медицини» Київ, 4-6 листопада 2009 р. // Український науково-медичний молодіжний журнал. – 2009. – № 3. – С. 339.
23. Максимчук О. О. Защитные свойства метаболитных препаратов и нанодисперсного кремнезема / И. С. Чекман, Н. А. Горчакова, И. А. Мазур, Т. Ю. Небесная, А. А. Ризниченко, О. В. Ницак, Е. А. Максимчук, Е. В. Клименко // ХVІ Российский Национальный конгресс «Человек и лекарство» (Москва, 6-10 апреля 2009 г.). – М., 2009. – С. 764.
24. Максимчук О. О. Вплив яктону на показники кардіо- та системної гемодинаміки при застосуванні з протипухлинними засобами / Н. О. Горчакова, І. С. Чекман, О. О. Максимчук // Українські медичні вісті: Науково-практичний часопис Всеукраїнського Лікарського Товариства: Ювілейний Х з’їзд Всеукраїнського лікарського товариства, м. Київ (24-27 вересня 2009 р.). – К., 2009. – С. 288.
25. Максимчук О. О. Органопротекторные свойства производных янтарной кислоты / Н. А. Горчакова, И. С. Чекман, И. Ю. Яковлева, Е. А. Максимчук, И. Ф. Беленичев, Т. Ю. Небесная, И. В. Ниженковская, С. А. Олейник // ХVІІ Российский Национальный конгресс «Человек и лекарство» (Москва, 12-16 апреля 2010 г.). – М., 2010. – С. 598–599.
26. Максимчук О. О. Вплив яктону на показники енергетичного обміну та активність протеїнсинтезу у міокарді щурів при фторидній інтоксикації / О. О. Максимчук, І. С. Чекман // Науково-практична конференція «Актуальні питання безпечного застосування ліків» (Тернопіль, 17-18 жовтня 2013 р.). – Тернопіль: Укрмедкнига, 2013. – С. 43–44.
27. Максимчук О. О. Антидотні властивості яктону при інтоксикації ксенобіотиками / О. О. Максимчук // Український медичні вісті: науково-практичний часопис Всеукраїнського Лікарського Товариства XV конгрес СФУЛТ (м. Чернівці, 16-18 жовтня 2014 р.). – Чернівці; Київ; Чикаго, 2014. – С. 363.
28. Ракетська О. О. Мембранотропні та мітопротекторні властивості похідних бурштинової кислоти / Н. О. Горчакова, І. С. Чекман, І. Ф. Бєленічев, О. О. Ракетська, І. Ю. Яковлєва // Досягнення клінічної фармакології та фармакотерапії на шляхах доказової медицини: матеріали VIIІ Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю. – Вінниця, 9-10 листопада 2015. – С. 102–104.

**АНОТАЦІЯ**

**Ракетська О.О. Експериментальні дослідження кардіо­протекторних властивостей похідних бурштинової кислоти. – Рукопис.**

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.05. – фармакологія. – ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України». – Київ, 2016.

У роботі встановлені механізми реалізації кардіопротекторного ефекту метаболітотропних засобів – похідних бурштинової кислоти (яктон, мексикор) на основі визначення їхньої антиоксидантної, ергогенної, мітопротекторної дії за доксорубіцинової кардіоміопатії та фторидних інтоксикацій фторурацилом і натрію фторидом. У випадку гострої інтоксикації доксорубіцином і натрію фторидом при експериментах на мишах яктон зменшує їхню токсичність, підвищуючи ДЛ50, що є дозозалежною. Яктон скорочує тіопенталовий сон у щурів на фоні доксорубіцину, натрію фториду та фторурацилу завдяки дезінтоксикаційній дії. В умовах доксорубіцинової кардіоміопатії у кролів яктон нормалізує показники кардіо- та системної гемодинаміки, що характеризують його скоротливу активність. За фторидних інтоксикацій яктон нормалізує всі порушені показники кардіо- і системної гемодинаміки. В умовах доксорубіцинової кардіоміопатії і фторидних інтоксикацій (натрію фторидом, фторурацилом) у щурів яктон і мексикор нормалізують показники прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу (СОД, ГПР, ГР, АФГ, КФГ), протеїнсинтезу (вміст мітохондріального білка), енергоутворення (вміст аденілових нуклеотидів, показників гліколізу, глюконеогенезу, глікогенолізу, активність цитохром-С-оксидази, малатдегідрогенази, креатинфосфокінази), показників синтезу, транспорту і метаболізму оксиду азоту і тіол-дисульфідної системи, а також проявляють мітопротекторну дію. На підставі проведених квантово-хімічних розрахунків молекули яктону встановлено, що похідні бурштинової кислоти мають широкий спектр фармакологічної дії, а аналіз розташування молекулярних орбіталей у молекулі яктону та його протонованої форми виявив можливість реалізації електронодонорних та електроноакцепторних центрів, які впливають на характер взаємодії з біолігандами.

**Ключові слова**: кардіопротекторна дія, яктон, мексикор, антиоксидантний, енерготропний мітопротективний вплив.

**АННОТАЦИЯ**

**Ракетская Е.А. Экспериментальные исследования кардио­протекторных свойств производных янтарной кислоты. – Рукопись.**

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.05 – фармакология. – ГУ «Институт фармакологии и токсикологии НАМН Украины». – Киев, 2016.

В диссертационной работе установлены механизмы реализации кардиопротекторного действия метаболитотропных средств – производных янтарной кислоты (яктон, мексикор) на основе определения их антиоксидантного, эргогенного, митопротекторного действия при доксорубициновой кардиомиопатии и фторидных интоксикациях фторурацилом и натрия фторидом. При острой интоксикации доксорубицином и натрия фторидом, которые вызывают гистотоксическую гипоксию в экспериментах на мышах яктон уменьшает их токсичность, повышая дозозависимо ДЛ50, оказывая протекторное действие. Яктон сокращает тиопенталовый сон у крыс на фоне доксорубицина, натрия фторида и фторурацила благодаря дезинтоксикационному, гепатопротекторному действию. При доксорубициновой кардиомиопатии у кролей изменяются показатели кардио- и системной гемодинамики, которые характеризуют сократительную способность миокарда. При этом понижается максимальное давление левого желудочка на 19,9%, системное артериальное давление – на 17,5%, рабочий индекс левого желудочка – на 28,8%, рабочий ударный индекс левого желудочка – на 20,2%. В условиях доксорубициновой кардиомиопатии у кроликов яктон нормализует показатели кардио- и системной гемодинамики, которые отображают его сократительную активность, а именно максимальное давление в левом желудочке, системное артериальное давление, рабочий индекс левого желудочка, рабочий ударный индекс левого желудочка. При фторидных интоксикациях (фторурацилом и натрия фторидом), когда нарушены все показатели кардио- и системной гемодинамики, яктон нормализует все нарушенные показатели кардио- и системной гемодинамики: максимальное давление в левом желудочке, системное артериальное давление, сердечный индекс, систолический индекс, минутный объём крови, ударный объём крови, рабочий индекс левого желудочка, рабочий ударный индекс левого желудочка. В условиях доксорубициновой кардиомиопатии и фторидных интоксикациях (натрия фторидом, фторурацилом) яктон и мексикор нормализуют показатели прооксидантно-антиоксидантного гомеостаза (СОД, ГПР, ГР, АФГ, КФГ), протеинсинтеза (содержание митохондриального и цитоплазматического белка, коэффициент белок/мочевина, что связано с репаративными свойствами сукцинсодержащих препаратов). Яктон и мексикор интенсифицируют при моделировании патологических состояний показатели, которые характеризуют процессы энергосинтеза, переноса энергии (компоненты адениловой системы и активность креатинфосфокиназы), а также компонентов дыхательной цепи (активность цитохром-С-оксидазы). Развитие доксорубициновой кардиомиопатии и фторидных интоксикаций сопровождается нарушением показателей системы гликолиза (уменьшается содержание пирувата, изоцитрата, малата), что также характеризует уменьшение продукции энергии альтернативными путями. Падение уровня малата свидетельствует о нарушении процессов окисления на дикарбоновом участке цикла Кребса, а уровня изоцитрата – на трикарбоновом участке цикла Кребса. Понижение активности малатдегидрогеназы параллельно с уменьшением уровня глутамата и аспартата объясняет угнетение активности малат-аспартатного шунта. Рост содержания лактата связан с возникновением ацидоза. При доксорубициновой кардиомиопатии и фторидных интоксикациях нарушаются также процессы глюконеогенеза и гликогенолиза, о чём свидетельствует уменьшение содержания гликогена и глюкозо-6-фосфата. Таким образом, яктон и мексикор оказывают нормализующее влияние на альтернативные пути синтеза энергии. При доксорубициновой кардиомиопатии в большей степени, чем при интоксикации фторурацилом и натрия фторидом, понижается активность фермента NO-синтазы, продукция стабильных метаболитов оксида азота (нитратов) на фоне выраженного дефицита уровня аргинина. При доксорубициновой кардиомиопатии отмечено большее падение уровня аргинина, чем при интоксикации фторурацилом и натрия фторидом. Параллельно отмечено нарушение транспорта оксида азота, о чем свидетельствует снижение уровня тиолсодержащих аминокислот и суммарного уровня восстановленных тиолов белковых молекул. При доксорубициновой кардиомиопатии более выражено, чем при интоксикации фторурацилом и натрия фторидом, понижение уровня цистеина. Яктон при доксорубициновой кардиомиопатии и фторидных интоксикациях нормализует показатели синтеза, транспорта и метаболизма оксида азота и тиол-дисульфидной системы, проявляя митопротективное действие. На основании проведённых квантово-химических расчётов молекулы яктона установлено, что производные янтарной кислоты имеют широкий спектр фармакологического действия, а анализ расположения молекулярных орбиталей в молекуле яктона и его протонированной формы выявил возможность реализации электронодонорных и электроноакцепторных центров, которые влияют на характер взаимодействия с биолигандами, в том числе с ферментами.

**Ключевые слова**: кардиопротекторное действие, яктон, мексикор, антиоксидантное, энерготропное, митопротекторное действие.

**SUMMARY**

**Raketskaya E.A. Experimental study of cardioprotective properties derivatives of succinic acid**. **–** **Manuscript.**

Dissertation for candidate scientific degree of biological sciences in speciality 14.03.05 – pharmacology. – State Institution «Institute of Pharmacology and Toxicology, National Academy of Medical Sciences of Ukraine». – Kyiv, 2016.

In the thesis it is stated the mechanisms of metabolitotropic compounds derivatives of succinic acid (yakton, mexicor) in cardioprotective action realisation based on the definion of their antioxidant, ergogenic, mitoprotective action in doxorubicine cardiomyopathy and fluorite intoxication by phthoruracylum and natriifluoras. In acute intoxication by doxorubicinum and natriifluoras in experiments on the mices yakton decrease its toxicity, increases DL50 depending from dose. In the thiopentalum sleeping yakton injected before doxorubicinum, phthoruracylum, natriifluoras shorten its duration of sleeping thanks to the desintoxication action, hepatoprotective action. In the condition of doxorubicine cardiomyopathy in the rabbits yakton normalizes the markers of cardio- and systemic hemodynamics connected with contractile myocardial activity. In the fluoride intoxication yakton normalize all data of cardio- and systemic hemodynamics. In doxorubicine rats’ cardiomyopathy yakton and mexicor normalize the data of prooxidant-antioxidant homeostasis (SOD, GPR, GR, APhG, KPhG), proteinsyntesis (content of mitochondrial and cytoplasmic protein), energosynthesis (adenyl nuckeotides, the markers of glycolysis, gluconeogenesis, glycogenolysis, activity of cithochrome-C-oxidase, malatdehydrogenase, kreatinphosphokinase), data of synthesis, transport and metabolism of nitrogenium oxide and thiol-disulfide system and have mitoprotective action. On the basis of quantovo-chemical calculatium of yakton molecule it has been stated that succinic acid derivatives have the wide specter of pharmacologic action and analysis of molecular orbitals situation of yakton and its proton form have detected the possibility of electrodonor and electroacceptor centres that influence on the character of interaction with bioligands.

**Key words:** cardioprotectiveaction, yakton, mexicor, antioxidant, ergotropic, mitoprotective action.

**Перелік умовних скорочень**

NO – оксид азоту

АДФ – аденозиндифосфат

АлАТ – аланінамінотрансфераза

АсАТ – аспартатамінотрансфераза

АТФ – аденозинтрифосфат

АФГ – альдегідфенілгідразони

ВЗМО – вища зайнята молекулярна орбіталь

ГПР – глутатіонпероксидаза

ГР – глутатіонредуктаза

Д – дебіт серця

ДЛ50 – доза, що спричиняє загибель 50% відсотків тварин

ДМЕБК – диметиламіноетиловий ефір бурштинової кислоти

ДНК – дезоксирибонуклеїнова кислота

ДОК – доксорубіцинова кардіоміопатія

ЕП – електростатичний потенціал

ЗПО – загальний периферичний об’єм

КФГ – карбоксифенілгідразона

ЛЗ – лікарські засоби

ЛФ – лужна фосфатаза

ЛШ – лівий шлуночок

МДГ – малатдегідрогеназа

МО – молекулярні орбіталі

МП – мітохондріальна пора

НВМО – нижча вакантна молекулярна орбіталь

НМУ – Національний медичний університет

НФ – натрію фторид

ПДМЕБК – протонована форма диметиламіноетилового ефіру
 бурштинової кислоти

ПНЖК – поліненасичені жирні кислоти

РІЛШ – робочий індекс лівого шлуночка

Рмакс. – максимальний тиск лівого шлуночка

РУІЛШ – робочий ударний індекс лівого шлуночка

САТ – системний артеріальний тиск

СиІ – систолічний індекс

СІ – серцевий індекс

СОД – супероксиддисмутаза

УОК – ударний об’єм крові

ФУР – фторурацил

ХОК – хвилинний об’єм крові

ЧСС – частота серцевих скорочень

Підписано до друку 21.09.2016 р. Формат 60×84/16. Обсяг 0,9 авт. арк. Зам. №217. Наклад 100.

Друкарня НМУ, Київ – 57, проспект Перемоги, 34