МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ’Я УКРАЇНИ  
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ О.О. БОГОМОЛЬЦЯ

На правах рукопису

**Ракетська Олена Олександрівна**

УДК 615.2-72.4.+615.244+615.244

**Експериментальні дослідження кардіопротекторних властивостей похідних бурштинової кислоти**

*14.03.05 – фармакологія*Дисертація на здобуття наукового ступеня  
кандидата медичних наук**.**

Науковий керівник:

член-кореспондент НАН і НАМН України,

доктор медичних наук, професор

Чекман Іван Сергійович

Київ – 2016

**Зміст**

|  |  |
| --- | --- |
| Перелік умовних скорочень | 5 |
| Вступ | 8 |
| Розділ 1 засоби фармакологічної корекції метаболізму при доксорубіциновій кардіоміопатії та фторидній інтоксикації (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ) | 16 |
| * 1. Захисний вплив метаболітотропних препаратів при доксорубіциновій кардіоміопатії | 16 |
| * 1. Протекторна дія метаболітотропних засобів при фторидній інтоксикації | 25 |
| * 1. Фармакологічні властивості бурштинової кислоти та її похідних | 27 |
| * 1. Квантово-фармакологічні властивості метаболічних препаратів | 32 |
| Розділ 2. Матеріали і методи дослідження   * 1. Обгрунтування обраного напрямку досліджень   2. Лабораторні тварини   3. Визначення гострої токсичності   4. Моделювання патологічних станів   5. Обгрунтування ефективних   6. Визначення впливу яктону на показники кардіо- і системної гемодинаміки   7. Визначення детоксикуючої функції печінки   8. Біохімічні методи дослідження | 44  44  44  45  45  46  46  47  47 |
| * 1. Квантово-фармакологічні методи дослідження   2. Статистичні методи | 54  55 |
| РОЗДІЛ 3. вплив яктону на токсичність доксорубіцину, натрію фториду в експериментах на мишах ТА ТРИВАЛІСТЬ ТІОПЕНТАЛОВОГО СНУ У ЩУРІВ | 57 |
| Розділ 4. Дія яктону на діяльність серця та показники системної гемодинаміки в умовах доксорубіцинової кардіоміопатії та фторидної інтоксикації | 62 |
| Розділ 5. Визначення впливу похідних бурштинової кислоти на перебіг метаболічних процесів в міокарді щурів при експериментальній доксорубіциновій кардіоміопатії та фторидній інтоксикації  5.1.Дія похідних бурштинової кислоти на показники прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу та протеїнсинтезу в міокарді щурів при патологічних станах | 74  74 |
| 5.2.Вплив похідних бурштинової кислоти на показники енергетичного обміну в міокарді щурів при патологічних станах | 78 |
| 5.3.Дослідження енерготропної та мітопротекторної активності похідних бурштинової кислоти в міокарді щурів при доксорубіциновій кардіоміопатії і фторидній інтоксикації | 86 |
| 5.4. Дія похідних бурштинової кислоти на показники метаболізму NO та тіол-дисульфідної системи в міокарді щурів при доксорубіциновій кардіоміопатії і фторидній інтоксикації | 98 |
| розділ 6. квантово-хімічні механізми кардіопротекторної дії похідних бурштинової кислоти | 107 |
| розділ 7. аналіз та узагальнення результатів | 114 |
| Висновки | 130 |
| СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ | 133 |

Перелік умовних скорочень

AMPA – α-аміно-3-гідрокси-5-метил-4-ізоксазолпропіонова кислота

APO-1 – антиген апоптозу-1

iNOS – індуцибельна синтаза оксиду азоту

NMDA – N-метил-d-аспартат

NO – оксид азоту

АДФ – аденозиндифосфат

АлАТ – аланінамінотрансфераза

АМФ – аденозинмонофосфат

АОС – антиоксидантні сполуки

АсАТ – аспартатамінотрансфераза

АТФ – аденозинтрифосфат

АФГ – альдегідфенілгідразони

АФК – активні форми кисню

БК – бурштинова кислота

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

ЕФЛ – есенціальні фосфоліпіди

ЗПО – загальний периферичний об’єм

КФГ – карбоксифенілгідразони

кфк-цт – активність креатинфосфокінази в цитоплазмі

кфк-мх – активність креатинфосфокінази в мітохондріях

ЛЗ – лікарські засоби

ЛФ – лужна фосфатаза

ЛШ – лівий шлуночок

МВ КФК – активність ізоензиму креатинфосфокінази в сироватці крові

МП – мітохондріальна пора

МО – молекулярні орбіталі

НАДН – нікотинаміддинуклеотид відновлений

НАДФН – нікотинаміддинуклеотиду фосфат відновлений

НВМО – нижча вакантна молекулярна орбіталь

НМУ – Національний медичний університет

НФ – натрію фторид

ОМБ – окисна модифікація білка

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

ТТА – тіотриазолін

УОК – ударний об’єм крові

ФАДН – флавінаденіндинуклеотид відновлений

ФЛ – фосфоліпіди

ФУР – фторурацил

ФХ – фосфатидилхолін

ХОК – хвилинний об’єм крові

ЦОГ-1 – циклооксигеназа-1

ЧСС – частота серцевих скорочень

**Вступ**

**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 [177, 186, 210].

Антрациклінові антибіотики залишаються базисними препаратами лікування багатьох злоякісних новоутворень, включаючи лімфоми, лейкози, саркоми, широко застосовуються на ранніх та пізніх стадіях раку молочної залози. Разом з тим, антрацикліни викликають пошкодження серцевого м’яза і розвиток кардіотоксичності, механізми якої пов'язують з окислювальним стресом, апоптозом, некрозом кардіоміоцита та іншими змінами обміну речовин та генетичного апарату [167, 225]. Відомі експериментальні дослідження щодо пошуку кардіопротекторів для запобігання проявів антрациклінової кардіоміопатії, таких як нікотинамід, тіотриазолін, кверцетин [86, 130, 154].

В клініці також з метою кардіопротекції разом з групою препаратів антрациклінів випробовували бета-адреноблокатори, блокатори ангіотензинперетворюючого ферменту, івабрадин [19].

З протипухлинних препаратів антиметаболітів в клініці часто призначають фторурацил, який також викликає гемодинамічні зміни внаслідок пошкоджуючого впливу на ендотелій, а також може порушити діяльність міокарду [18, 55, 57]. Для попередження проявів кардіотоксичності фторидів застосовували кислоту фолієву, антагоністи кальцію, дальтепарин, антиоксиданти [65]. Крім фторурацилу, фторидні лікарські засоби у вигляді натрію фториду застосовуються у стоматології [222].

За даними літератури, натрію фторид викликає гістотоксичну гіпоксію [63], яку також може спричинити фторурацил. Була досліджена ефективність похідних 2,3 – триазолу та АТФ-лонг при гістотоксичній гіпоксії,що викликана натрію фторидом, щодо запобігання появи змін перекисного окиснення ліпідів і енергетичного обміну [63, 64]. Хоча деякі біохімічні аспекти розвитку доксорубіцинової кардіоміопатії та фторидної інтоксикації були встановлені, однак нез’ясована участь в розвитку цих патологій показників NO-системи та тіол-дисульфідної системи, що беруть участь в метаболізмі міокарду.

Крім того, актуальним можна вважати пошук нових кардіопротекторів при призначенні протипухлинної фармакотерапії антрациклінами та фторвмісними антиметаболітами серед малотоксичних сполук з антиоксидантною та антигіпоксичною діями, які мають більш широкий спектр впливу на біохімічні показники міокарду, що важливо при урахуванні індивідуальної чутливості до препаратів [37]. З цього погляду привертають увагу похідні бурштинової кислоти, які володіють антигіпоксичними, антиоксидантними, органопротекторними властивостями, що має значення при захисті міокарду за умов доксорубіцинової кардіоміопатії та фторидної інтоксикації [86].

Із зареєстрованих в Україні сполук бурштинової кислоти з кардіопротекторною дією найбільша активність визначена у мексикору [116]. Колективом Інституту органічної хімії синтезований фармакологічний засіб яктон, у якого, крім антиоксидантного впливу, встановлені нейро- та кардіопротекторний ефекти [162].

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 наукових тематик кафедри за назвами: «Експериментальне обґрунтування комбінованого застосування кардіотропних препаратів» (№ держреєстрації НДР 0111U009417) та «Фармакологічні властивості похідних янтарної кислоти за умов гіпоксії» (№ держреєстрації НДР 0115U004160).

**Мета роботи.** Експериментально обґрунтуватикардіопротекторну дію похідних бурштинової кислоти (яктон, мексикор) на метаболічні 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 протеїнсинтезу 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 мексидолу 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 дозї 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 підвпливом фторурацилу та натрію фториду.

Вперше встановлена протекторна дія яктону щодо показників NO-обміну в міокарді щурів з доксорубіциновою кардіоміопатією та інтоксикацією натрію фторидом і фторурацилом, а саме яктон підвищує активність NO-синтази, вміст аргініну, цистеїну, метіоніну і 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 окисного 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.

**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, 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 сприянням 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.

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

**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 ювілейній науково-практичній конференції студентів та молодих вчених «Актуальні проблеми сучасної медицини» (м. Київ, 2006); 61-й Міжнародній науково-практичній конференції студентів та молодих вчених «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 60-річчю ВООЗ Всесвітньому Дню Здоров’я 2008р., 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» (г. Москва, 2009); Міжнародній науково-практичній конференції, присвяченій Всесвітньому Дню Здоров’я 2009р., «Врятуємо життя. Забезпечимо безпеку лікарень в надзвичайних ситуаціях» (м. Київ, 2009); XVI Російському національному конгресі «Человек и лекарство» (г. 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, присвяченої 90-річчю професора О. О. Столярчука «Клінічна та експериментальна фармакологія метаболічних 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 статей особисто, 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 написана українською мовою, викладена на 163 сторінках комп’ютерного тексту, робота складається з вступу, огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, 4 розділів власних досліджень, аналізу та обговорення результатів дослідження, висновків, списку використаних літературних джерел (166 – кирилицею, 76 – латиницею). Дисертація містить 15 таблиць. Ілюстрована 16 рисунками.

РОЗДІЛ 1

ЗАСОБИ ФАРМАКОЛОГІЧНОЇ КОРЕКЦІЇ МЕТАБОЛІЗМУ ПРИ ДОКСОРУБІЦИНОВІЙ КАРДІОМІОПАТІЇ ТА ФТОРИДНІЙ ІНТОКСИКАЦІЇ

(ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

* 1. **Захисний вплив метаболітотропних препаратів при доксорубіциновій кардіоміопатії**

В останнє десятиріччя завдяки удосконаленню програм хіміотерапії досягнуто значне поліпшення результатів лікування в онкогематологічних клініках [19].

Однією з найбільш застосованих груп лікарських засобів у сучасних схемах лікування злоякісних пухлин та гематологічних захворювань (FAM, FAP – рак шлунка, FAC, AC – рак грудної залози, CAV – дрібноклітинний рак легенів, CAP – недрібноклітинний рак легенів, MAC – рак сечового міхура cisCA(CAP), CYVADIC – саркома м’яких тканин, ABVD – хвороба Ходжкіна, CHOP – Неходжкінські лімфоми) вважають антрациклінові антибіотики [54, 228].

Частіше в клінічній практиці застосовують природні антрацикліни I класу – доксорубіцин, даунорубіцин, карміноміцин; новий антибіотик II класу – акларубіцин; їх напівсинтетичні похідні – фарморубіцин, ідарубіцин і синтетичні похідні (антрацендіони) – мітоксантрон.

Одним з найактивніших і широко застосовуваних антрациклінових антибіотиків першого покоління, який входить до формуляру лікування злоякісних пухлин, вважають доксорубіцин, що випускається також і вітчизняними виробниками. Для подолання резистентності в схемах лікування препарат комбінують з іншими лікарськими засобами [102].

Незважаючи на значну ефективність, доксорубіцин викликає побічні ефекти, зокрема кардіотоксичність, виникнення якої пов’язане з особливостями хімічної будови, механізмом дії, фармакодинамікою і фармакокінетикою даного медикаменту [58, 168, 175, 176].

В останні роки прояви кардіотоксичності є наслідком неадекватності дозування при застосуванні антибіотику [184].

Токсичний вплив на серце доксорубіцину, як і інших протипухлинних антрациклінових антибіотиків, обумовлений різними механізмами негативного впливу. Одним з таких механізмів є пригнічення синтезу нуклеїнових кислот та, як наслідок, – блокада поділу клітин головним чином в S і G2-фазах мітотичного циклу [174].

Доксорубіцин порушує процеси реплікації і транскрипції нуклеїнових кислот, впливає на експресію генів [156], фосфорилювання білків [109]. Крім того, доксорубіцин гальмує дію топоізомерази II - ферменту, що бере участь у відновленні розривів подвійних ланцюгів ДНК. Ушкодженню нуклеїнових кислот можуть сприяти вільні радикали, що утворюються під впливом препарату. Цитостатичний ефект доксорубіцину, імовірно, реалізується і за рахунок прямої ушкоджуючої дії медикаменту на цитоплазматичну мембрану [65, 214, 215, 216].

Більшість дослідників вважають, що найвірогіднішим механізмом кардіотоксичності доксорубіцину є інтенсифікація перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ). Процес біотрансформації доксорубіцину супроводжується продукцією супероксидних радикалів, що мають токсичну дію [213].

Реакції ПОЛ здатні реалізуватися після утворення комплексу з Fe3+, джерелом якого можуть бути різні залізовмісні протеїни. Цей процес супроводжується збільшенням вмісту продуктів ПОЛ – ДК і МДА і зниженням активності антиоксидантних систем – СОД і ГПР у крові й у серці. Токсичний вплив антрациклінів на мітохондрії також може бути пов'язаний з дією вільних радикалів, що утворюються в процесі біотрансформації цих антибіотиків [192].

Припускають, що вільні радикали, після введення доксорубіцину, зокрема супероксидні аніони, або знижують синтез NО, або прискорюють його інактивацію, тим самим порушуючи ендотелій залежні механізми розслаблення гладеньких м'язів судин.

Оскільки NO-синтаза є мембранозв’язаним ферментом, активація ПОЛ у мембранах може порушити конверсію L-аргініну в оксид азоту. Підвищена ліпідна пероксидація призводить до посилення біосинтезу інших медіаторів, що мають вазоактивні властивості, зокрема тромбоксану А2 [239].

Деякі дослідники спостерігали виникнення апоптозу ендотеліальних клітин під впливом антрациклінових антибіотиків. При цьому це явище передувало змінам у кардіоміоцитах і, можливо, було одним із пускових факторів розвитку цього процесу в міокарді [238].

Останнім часом вважають, що одним із можливих механізмів виникнення кардіоміопатії під впливом антрациклінових антибіотиків є збільшення вмісту ендотеліну-1, внаслідок чого знижується скоротливість серця і відбувається звуження коронарних судин, що надалі викликають ішемію міокарда та аритмії. Порушення скоротливості міокарду відбувається внаслідок змін в обміні кальцію та властивостей скоротливих білків [179]. При тривалому введенні доксорубіцину спостерігався прямий токсичний вплив на актин-міозинову систему, що призводило надалі до розвитку дилатаційної кардіоміопатії [176].

Експресія пуринергічних рецепторів є також наслідком утворення вільних радикалів та гідроперекисних процесів, що є маркерами оксидантного стресу [131].

При дослідженні клітинних механізмів мієлотоксичної дії доксорубіцину її розвиток пов’язують з порушенням експресії та функціональної активності пуринергічних рецепторів, що є ліганд-керуємими іонними каналами (P2X7).

Внаслідок активації ПОЛ іонні канали стають високопроникними для кальцію, характеризують швидку деполяризацію клітинних мембран.

Встановлена невідповідність між рівнем Са2+ під час систоли і значенням систолічного тиску в серцях щурів, які одержували доксорубіцин.

Надалі стверджують, що порушення обміну кальцію відбуваються внаслідок змін експресії генів, які кодують протеїни, що впливають на гомеостаз кальцію [186].

Інкубація культури клітин кардіоміоцитів з доксорубіцином призводить до швидкого селективного зниження експресії кардіальних м'язово-специфічних генів, що передує іншим змінам, характерним для антрациклінової кардіоміопатії [188]. На клітинній еукаріотичній моделі з Saccharomyces cerevisial доксорубіцин проявляє генотоксичний вплив, підвищує внутріклітинну концентрацію глутатіону. При цьому зростання концентрації глутатіону свідчить про розвиток оксидантного стресу, тому генотоксичний ефект пов’язують з пошкодженням ДНК вільними радикалами [113].

В зв'язку з тим, що скоротливість міокарда взаємозв'язана з активністю симпатичної нервової системи, в іншому дослідженні [231] методом люмінісценції показано зменшення при застосуванні доксорубіцину щільності адренергічних рецепторів у міокарді і розвиток негативної інотропної дії.Беручи до уваги політропні механізми виникнення гострих антрациклінових інтоксикацій і кардіоміопатій, які впливають на окремі ланки розвитку ускладнень фармакотерапії, були запропоновані різні препарати для запобігання проявам кардіотоксичності. Кардіопротектори при цьому повинні мати наступні властивості: 1) необхідність вводити разом з цитостатиками; 2) запобігання токсичності цитостатиків або зниження її; 3) відсутність ушкодження тканини без зменшення протипухлинного ефекту цитостатиків [65].

Ведучим патогенетичним механізмом кардіотоксичної дії антрациклінів є активація процесів вільнорадикального окиснення. Тому пошук антидотів антрациклінових антибіотиків проводився серед речовин з вираженою антиоксидантною дією.

Згідно з даними літератури усім цим умовам найбільше відповідає антиоксидант – дексразоксан (кардіоксан у Європі, зинекард у Північній Америці, ICRF-187) – препарат, подібний за хімічною структурою до етилендіамін-тетраоцтової кислоти, що являє собою 1.2-біс-(3,5-діоксипіперазиніл-1-іл)-пропан [219]. Дія препарату обумовлена впливом продукту його метаболізму – ADR-925, що хелатує і транспортує вільне залізо та його іон з комплексу антрациклін-залізо. Препарат попереджає утворення вільних радикалів і підвищення перекисного окиснення ліпідів [27, 234].

Дексразоксан також безпосередньо пригнічує топоізомеразу ІІ, запобігає інактивації цитохром-С-оксидази комплексом антрациклін-Fe3+, підвищує рівні трансферинових рецепторів т-РНК та внутрішньоклітинне захоплення заліза. Дексразоксан може пригнічувати зв’язок антрациклінів з еритроцитами і гемоглобіном, змінюючи фармакокінетику препаратів [223].

Широке застосування препарату у значної кількості пацієнтів обмежує його занадто висока вартість та побічні ефекти. Останніми роками встановлено, що дексразоксан має мієлотоксичність та може викликати апоптоз у кардіоміоцитах, що змусило дослідників шукати препарати з мінімальною побічною діэю [35, 77, 200, 232]. Крім того, дексразоксан являє собою проліки і в процесі перетворення в активну сполуку шляхом гідролізу може понижувати протипухлинну активність доксорубіцину [234].

Надалі пошук протекторів був проведений серед сполук, що мали антиоксидантну та хелатуючу властивість [172].

Спочатку звернулись до відомих комплексоутворюючих агентів, використанню хелатних сполук заліза – дефероксаміну або деферипрону,що дозволяє перервати ланцюг вільнорадикальних реакцій на етапі утворення комплексу антрациклін-Fе3+ і в такий спосіб також запобігти ушкодженню серця. Комплексні сполуки цинку аналогічно хелаторам попереджають прояви кардіотоксичності доксорубіцину [169].

Надалі дослідження проводили у напрямку визначення сполук, що одночасно реалізують комплексоутворюючу та антиоксидантну, антирадикальну дію.

Серед інших кардіопротекторів активно досліджують флавоноїди – природні антиоксиданти і хелатні сполуки заліза. В якості хелатних агентів використовували 7-моногідроксиетилрутозид, 7,3,4 – тригідроксиетилрутозид, ICRF-198 і його попередник ICRF-187.

Показано, що флавоноїди можуть зменшувати негативний інотропний ефект доксорубіцину [235]. В експерименті in vivo та in vitro встановлено, що 7- моногідроксиетилрутозид у 93 % тварин запобігає виникненню негативного інотропного ефекту доксорубіцину. Разом з тим, 7-моногідроксиетилрутозид не стимулює ріст пухлини. Крім того, у цієї речовини встановлена протипухлинна активність.

Відзначена кардіопротекторна дія комбінації флавоноїдів - a-G-рутину і лютеоліну [65]. Ці препарати знижували інтенсивність процесів ПОЛ і призводили до збільшення активності глутатіонпероксидази в міокарді щурів, які одержували доксорубіцин.

В експериментах на мишах показана кардіозахисна дія амброксолу – відхаркувального засобу з антиоксидантною активністю при токсичній дії доксорубіцину [172].

У дослідженні [152] доведена ефективність гормону епіфіза – мелатоніну, для запобігання антрацикліновим ушкодженням міокарда завдяки антиоксидантним властивостям.

Ліполієва кислота запобігала підвищенню вмісту жирних кислот в міокарді щурів, тому що при доксорубіциновій кардіоміопатії спостерігається накопичення цих сполук [184].

Деякі дослідники з метою запобігання зниженню інотропних властивостей міокарда при терапії антрациклінами рекомендують застосувати інгібітори ангіотензинперетворюючого фермента (ІАПФ) [180, 191, 224].

Експериментальними дослідженнями визначений позитивний вплив β-адреноблокаторів на міокард при терапії антрациклінами. Є позитивні дані щодо застосування метопрололу, небівололу та карведилолу [204].

L-карнітин – препарат, відомий своїми кардіопротекторними властивостями при антрациклінових ураженнях міокарда під час введення щурам, призводив до виникнення менш виражених змін товщини стінки ЛШ через 8 і 12 тижнів після застосування доксорубіцину (27 мг/кг) у порівнянні з контрольною групою [226].

Визначена кардіопротекторна дія триметазидину (20 мг щодня per os) у пацієнтів, які одержують епірубіцин [65].

Встановлений протекторний вплив кверцетину та тіотриазоліну при доксорубіциновій інтоксикації та кардіоміопатії [20, 130]. Визначена корегуюча дія тіотриазоліну при токсичному впливі антрациклінів. Зменшували токсичні ефекти доксорубіцину аденозин, антигістамінні агенти (Н1 та Н2 – блокатори), амринон, мілринон, фруктозо-1, 6-дифосфат, інозин, ібупрофен, декстрин, метилпреднізолон [172].

Запропоновано призначення доксорубіцину у комплексі з альбумін-гепариновими мікросферами та у ліпосомах [209], що зменшувало кардіотоксичність антрациклінів. На моделі доксорубіцинової кардіоміопатії у щурів досліджено кардіопротекторну дію комбінації кверцетину з похідними глюкозаміну. Захисні властивості комбінації в умовах розвитку доксорубіцинової кардіоміопатії обумовлені наявністю комплексного ефекту засобу, а саме антипроліферативної, антиоксидантної, антиішемічної, мембраностабілізуючої та анаболічної активності [42].

Запобігти проявам кардіотоксичності доксорубіцину можна при одночасному застосуванні його з нікотинамідом [153]. Івабрадин – інноваційний препарат, селективний інгібітор f-каналів синусового вузла, який володіє антиангінальною, антиішемічною, ендотеліопротекторною дією, що може захистити кардіоміоцити при дії антрациклінів [19]. В 2012 р. встановили в експериментальному дослідженні, що профілактичне призначення івабрадину перед початком терапії доксорубіцином попереджає розвиток кардіотоксичної дії останнього [150]. В клінічному дослідженні у пацієнтів з проявою кардіотоксичної дії доксорубіцину та цисплатину відзначили високу ефективність івабрадину в купіюванні головних її прояв, а саме симптомів серцебиття, перебоїв в роботі серця, ядухи та різних порушень ЕКГ [108].

Таким чином, дослідники досягли певних успіхів у вирішенні проблеми профілактики кардіотоксичної дії антрациклінових антибіотиків. Значна вартість дексразоксану, побічні ефекти і його властивість запобігати впливу антрациклінових антибіотиків лише на один механізм розвитку ушкодження серцевого м’яза, обмежує його застосування. Проте лише деякі з вищезазначених засобів застосовують в клінічній практиці.

Протягом останніх десятиріч дослідники звертали увагу на широкий спектр біохімічних механізмів дії бурштинової кислоти та її похідних.

Новий антитромботичний препарат – аспалатон (похідне естерифікованої ацетилсаліцилової та бурштинової кислот), запобігає проявам кардіотоксичності доксорубіцину. Тривала терапія цим препаратом вірогідно знижувала також смертність тварин, що одержували доксорубіцин.

Встановлений також протекторний ефект похідного бурштинової кислоти – суфану – при інтоксикації рубоміцином [145]. Але суфан не впроваджений у клінічну практику.

Незважаючи на значний кадіопротекторний вплив суфану, похідного бурштинової кислоти при інтоксикації рубоміцином, його не досліджували при доксорубіциновій кардіоміопатії, в Україні препарат не виробляється.

Протекторний вплив похідних бурштинової кислоти – мексидолу і емоксипіну досліджували також лише стосовно запобіганню ендотоксикозу і процесів перекисного окиснення ліпідів при застосуванні рубоміцину [52].

Тому увагу привернув яктон, похідне бурштинової кислоти, який синтезований в Україні в Інституті органічної хімії НАН України (Лозинський М. О.) [79].

Яктон проявляє антиоксидантну, антигіпоксичну, органопротекторну дію і може впливати одночасно на реалізацію різних механізмів по запобіганню токсичного впливу антрациклінових антибіотиків на міокард та розвиток кардіоміопатії.

Отримані дані можуть бути теоретичним обґрунтуванням доцільності призначення яктону в схемах лікування разом з антрацикліновими антибіотиками з метою запобігання кардіотоксичності.

Таким чином, проведений аналіз літературних даних дозволяє визначити механізми кардіотоксичної дії доксорубіцину, які реалізуються шляхом порушення процесів прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу, енергетичного обміну, а також пригнічення синтезу нуклеїнових кислот.

**1.2 Протекторна дія метаболітотропних засобів при фторидній інтоксикації**

Широке застосування фторорганічних сполук в медичній практиці ставить питання перед лікарями не лише щодо поширення кола їх впровадження, але також спрямовує експериментаторів і клініцистів на підвищення кола їх безпечності. Крім антрациклінів, з протипухлинних препаратів фторвміщуючі антиметаболіти також можуть мати негативний вплив на серцево-судинну систему [189, 202, 203].

Однією з найбільш токсичних для серцевого м’яза сполук з групи антиметаболітів є фторурацил, хоча він є постійним компонентом всіх стандартних схем поліхіміотерапії при гастроінтестинальному раці [208]. Індивідуальні зміни активності ферментів при лікуванні фторурацилом можуть сприяти посиленню проліферативної активності пухлин [18].

Під час внутрішньоартеріального введення фторурацилу собакам спостерігається підвищення тиску в судинах та швидкості кровообігу, особливо в момент введення препарату [55].

Встановлений пошкоджуючий вплив на ендотелій судин, що веде до ранньої облітерації дрібних судин, порушення регіонального кровообігу [55]. Після прийому симптоми інтоксикації фторурацилу відмічені у 1,6-2,3% випадків [233].

Вважають, що токсичність фторурацила пов’язана з його пошкоджуючою дією на ендотелій судин, тому що після застосування препарату визначають незворотні пошкодження ендотеліоцитів: розриви ендотеліальних смуг, неоднорідність субендотелію. Є також точка зору, що фторурацил шкідливо впливає на ендотелій внаслідок тромбогенної дії та вивільнення з тромбоцитів вазоактивних субстанцій.

При дії фторидних сполук можливим вважають також підвищення вивільнення простацикліну з ендотелію, розвиток некрозу та запальної реакції. Кардіотоксичність фторурацилу пов'язують з безпосереднім впливом його метаболіту, виснаженням антиоксидантного захисту і синтезу високоенергетичних фосфатних сполук в міокарді [198, 221].

З метою пониження кардіотоксичності фторурацилу його призначали з фолієвою кислотою,антагоністами кальцію, гепарином, антиоксидантами [65, 171, 183, 205].

В зв’язку з тим, що пошкодження структури внутрішніх органів під впливом фторурацилу взаємопов’язане з пригніченням кровотворення, перспективним напрямком для створення ефективних засобів, здатних захистити організм від руйнівної дії цитостатику, вважають розробку препаратів рослинного походження.

Лікувально-профілактичне застосування екстракту верби суттєво понижувало негативний вплив фторурацил на серцевий м’яз та показники лейкопоезу.

Сумісне застосування цитостатику з екстрактом верби в експериментах на мишах підвищувало ефективність антибластомної терапії [1].

Крім фторурацилу, кардіотоксичністю володіють і інші фторвмісні сполуки, в першу чергу натрію фторид, що застосовують в стоматологічній практиці та який в експерименті викликає гістотоксичну гіпоксію [144]. При гістотоксичній гіпоксії після введення натрію фториду спостерігали в міокарді кролів зміни показників кардіо- і системної гемодинаміки;в міокарді та печінці щурів – пониження рівня аденілових нуклеотидів, порушення показників прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу, метаболізму оксиду азоту, морфофункціонального стану міокарду.

З метою профілактики ускладнень, викликаних натрію фторидом, застосовували введення похідних 1,2,4–триазолу та АТФ-лонг [50, 51].

Зважуючи на встановлену попередніми дослідженнями органопротекторну дію яктону, доцільним є визначення кардіозахисного впливу яктону при фторидній інтоксикації як натрію фторидом, так і фторурацилом.

**1.3. Фармакологічні властивості бурштинової кислоти та її похідних**

З інтермедіатів циклу Кребса найбільшу увагу привертають похідні бурштинової кислоти, препарати яких призначають в терапевтичній, гастроентерологічній, неврологічній, педіатричній клініці [36, 59, 100]. Бурштинова кислота –1,2-бутандикарбонова сполука, що впливає на дихальний ланцюг мітохондрій, сприяє синтезу багатих енергією речовин, має більш виражені фармакологічні властивості, ніж інші субстрати циклу Кребса [2, 82]. Бурштинову кислоту зараз отримують не тільки як синтетичну сполуку, але і біотехнологічним методом [242].

Окиснення бурштинової кислоти в дихальному ланцюгу цикла ФАД-залежних субстратів не залежать від посередника НАД-залежних ферментів. Дослідження активності ключових ферментів клітинного енергетичного обміну –НАД-дегідрогеназ електронтранспортних ланцюгів та сукцинатдегідрогенази в різних структурах життєвоважливих органів, в тому числі головного мозку у тварин, що знаходяться в різних фізіологічних станах (норма та стрес), показало стреслімітуючий ефект сукцинатів щодо активності сукцинатдегідрогенази [13].

При стрес-реакціях та при різного роду екстремальних станах в організмі виникають певні умови нейрохімічної регуляції, які дозволяють бурштиновій кислоті монополізувати дихальний ланцюг по відношенню до інших НАД-залежних субстратів окиснення [21].

В Україні зареєстровані деякі похідні бурштинової кислоти – мексидол, мексикор, реамберин, цитофлавін, ремаксол [84, 89, 160].

Бурштинова кислота

Енергізуюча

дія

Антиоксидантна дія

Активація ренін-ангіотензивної системи

↑окиснення сукцинату в мітохондріях

↑ продукції АТФ

Підтримка енергозалежних процесів

↓ лактатацидозу,

↑ енергопродукції

↑ аеробного зсуву в тканинному метаболізмі

↑ процесів пере амінування та притоку пірувата до мітохондрій

Підтримка активності САС,  термогенна та антиастенічна дія

↑ рівня коензиму Q10

↑ активності сукцинатдегідрогенази

Підтримка адекватного кровообігу та перфузії тканин

гемодинамічні ефекти

↑ продукції

реніну

Рис. 1.1. Основні ефекти похідних бурштинової кислоти

Сукцинова кислота, що впливає на дихальний ланцюг, швидко створює високий рівень багатих енергією сполук, тому може більш виражено здійснювати цитопротекцію порівняно з іншими субстратами циклу Кребса (рис. 1.1.).

В експериментальній фармакології досліджено похідні бурштинової кислоти – суфан [147] та тіазоліламідетин [71]. В останні роки в експерименті дослідили також комплексну сполуку, що містить пантогам, бурштинову кислоту, хітозан та визначили у неї антиоксидантну, антигіпоксичну, нейропротекторну дію [112].

У сполук бурштинової кислоти встановлена антигіпоксична дія з включенням різних механізмів, в тому числі тих, які реалізують енергостимулюючу дію сукцинату, підвищують рівень АТФ, посилюють глюконеогенез [49, 80]. Солі бурштинової кислоти належать до субстратних антигіпоксантів. Під впливом солей бурштинової кислоти зменшується або повністю усувається метаболічний ацидоз, гальмується гліколіз, відбувається окиснення в клітинах сукцината за участю сукцинатдегідрогенази [158].

Енергетична ємкість бурштинової кислоти незначна. Разом з тим, здібність сукцинату до внутрішньоклітинного окиснення з заміною однієї молекули водню на натрій з утворенням бікарбоната, важлива з метою можливості усунення ацидозу тобто значення для усунення ацидозу мають буферні властивості бурштинової кислоти [8]. Адаптаційні властивості мексидолу зв’язують з впливом на глутатіонову систему, активність НАДРН-генеруючих ферментів, корекцією мітохондріальної дисфункції в міокарді щурів [29, 30].

З антигіпоксичною дією пов`язана реалізація антистресорного ефекту її сполук за рахунок впливу на транспорт медіаторних амінокислот внаслідок підвищення в мозковій тканині вмісту НАДФН через шунт Робертса [110, 181]. Подібний механізм спостерігається при реалізації адаптогенного ефекту сполук бурштинової кислоти [4].

Протиішемічна дія похідних бурштинової кислоти пов’язана з активацією сукцинатдегідрогеназного окиснення, а також з відновленням активності ключового ферменту окисно-відновлювальної активності мітохондрій – цитохром-С-оксидази та продукції NO [12, 37]. Бурштинова кислота попереджає появу факторів атеросклерозу, не змінює артеріальний тиск, стабілізує показники гемодинаміки [128]. Похідні бурштинової кислоти можуть захищати структуру мітохондрій і реалізувати мітопротекторну дію, підвищувати вміст мітохондріальних НАДН [39].

Поліпшуючи в умовах ішемії мозку окислювальний метаболізм, мексидол попереджає різке пониження рівня аденозинтрифосфату, стимулює активність аденілатциклази, що дозволяє здійснювати анаеробний метаболізм глюкози без утворення лактату.

Препарат активує внутрішньоклітинний синтез нуклеїнових кислот, зберігає апарат рибосом. В останні роки доведений вплив похідних бурштинової кислоти на клітинний та моноцитрано-макрофагальний ланцюг імунної системи [114]. Реамберин та цитофлавін на підставі впливу на концентрацію середніх молекул в сироватці крові хворих з депресивними психозами можуть усувати явища інтоксикації [5, 127].

Рання корекція енергетичного обміну, прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу сприяє зменшенню церебральних розладів [109]. Мексидол, який інгібує вільнорадикальне і перекисне окиснення ліпідів, активує антиоксидантні ферменти, впливає на фізико-хімічні властивості мембран, підвищує вміст полярних фракцій ліпідів в мембрані, зменшує в’язкість ліпідного шару, підвищує текучість мембран, активує енергосинтезуючу функцію мітохондрій, захищає як енергетичний апарат клітин, так і структуру їх мембран.[2, 22, 91, 119].

Мексидол може модулювати активність іонних каналів, рецепторних комплексів, вивільнення медіаторів,впливати на склад ліпідів, що пояснює ефективність похідних бурштинової кислоти в кардіології [13, 43, 77].

Похідні бурштинової кислоти, крім кардіо- та невропротекторного ефекту, можуть володіти гепато- та нефропротекторною дією, захищати підшлункову залозу [26, 44,66, 121]. Похідні бурштинової кислоти призначають в клініці невідкладних станів. Застосування сукциновмісного розчину 1,5% реамберину сприяє підвищенню основного обміну в ранньому післяопераційному періоді, скороченню тривалості періодів пробудження, відновленню рухової активності та адекватного дихання [74].

Встановлена можливість застосування сукциновміщуючих антигіпоксантів при травматичному токсикозі для корекції функціональної активності печінки та підвищення стійкості організму до ендотоксикозу [50]. Хоча більшість похідних бурштинової кислоти володіють кардіопротекторною дією, ці властивості більше визначені у мексикору.

Мексикор має значну антиоксидантну дію порівняно з іншими похідними оксипіридину [41]. У мексикору виявлені також антиангінальний, антигіпоксичний, ангіопротекторний ефекти [56]. Похідні бурштинової кислоти визначають, крім органопротекторних, антитоксичні властивості, можуть бути включені в схеми лікування невідкладних станів [76]. В культурі клітин встановлено, що 3-окси-6-метил-2-етилпіридину сукцинат корегує цитотоксичні ефекти антиаритміку етацизину [9].

Похідні бурштинової кислоти можуть підвищувати чутливість до засобів хіміотерапії [125].

Цікавою і перспективною сполукою, похідним бурштинової кислоти є яктон, що був синтезований колективом співробітників Інституту органічної хімії НАН України [79].

Спочатку яктон був досліджений як адаптоген і стресопротектор [97]. Надалі встановлені його актопротекторні, метеопротекторні, антигіпоксичні властивості при фізичному навантаженні, охолодженні, гіпертермії, циркуляторній гіпоксії [163, 164].

Таким чином, аналіз даних літератури показує, що використання похідних бурштинової кислоти з кардіотропною дією може бути перспективним з метою кардіопротекції при застосуванні разом з доксорубіцином та фторурацилом.

**1.4. Квантово-фармакологічні властивості метаболічних препаратів**

Дослідження механізму дії лікарських засобів з метою застосування для лікування різних захворювань для успішного пошуку нових препаратів є основою досліджень спеціалістів різного профілю – хіміків, фармакологів, провізорів, технологів, клініцистів.

Механізми первинної фармакологічної реакції похідних бурштинової кислоти при різних патологічних станах остаточно не встановлені, що являє предмет інтенсивних досліджень науковців різних спеціальностей. Теоретично-методичні засади розвитку досліджень нової науки – квантової фармакології – обумовили прогрес у розвитку квантової хімії, фізики і механіки, молекулярної біології, комп’ютерних технологій [78, 148]. Лікарські засоби включають фармакологічні, токсикологічні, фізико-хімічні, квантово-хімічні особливості їх молекул, які дозволяють вивчати молекулярні механізми дії лікарських засобів, встановлювати прогноз фармакологічної та токсикологічної активності з виявленням фармакодинамічної та лікувальної ефективності відомих й нових сполук [146, 218].

На кафедрі фармакології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця проведені дослідження по вивченню квантово-фармакологічних властивостей препаратів різних хімічних груп та механізму їх дії. Вибір медикаментів різної хімічної структури та механізму дії зумовлений необхідністю встановлення ступеня впливу хімічної структури молекули лікарського засобу на його квантово-фармакологічні властивості, з’ясуванням ролі відомих фармакологічних властивостей лікарських засобів з різним механізмом дії на квантово-хімічні показники та необхідністю встановлення взаємозалежності кількісних квантово-хімічних показників і кількісних фармакологічних показників конкретного препарату у розвитку його первинних механізмів дії [48, 148, 149].

Проведені дослідження з вивчення квантово-фармакологічних властивостей препаратів різних хімічних груп та механізму їхньої дії: адреноміметиків, альфа- і бета-адреноблокаторів, ацетилхоліну, дигоксину, інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту, метаболітних препаратів, похідних ксантину та ін. [45, 92, 146, 148, 151,152].

Дослідження в цьому напрямку, тобто квантово-хімічні розрахунки властивостей метаболічних лікарських засобів, активно проводяться в Україні та за кордоном, починаючи з 60-70-х років по мірі розвитку обчислювальної техніки. В ході їх виконання були виявлені залежності між фармакологічною активністю та певними фізичними властивостями молекул. У лабораторії кафедри фармакології НМУ ім. О.О. Богомольця проведені квантово-фармакологічні дослідження властивостей метаболічних препаратів: кверцетину, таурину, тіотриазоліну, нікотинаміду, ацетилцистеїну, пентоксифіліну та інших.

Флавоноїд кверцетин проявляє антиоксидантні, протизапальні, противірусні, протиалергійні, протипухлинні властивості, що зумовлено хімічною структурою його молекули [153, 157]. Як головний представник флавоноїдів, кверцетин має декілька центрів для реалізації антиоксидантної активності, а саме – дві фенольні гідроксильні групи, що дуже легко окиснюються активним киснем, які входять до каталітичних центрів окисно-відновних ферментів (Fe3+, Cu2+), а також пов’язані з заміщенням водню у активних центрах 2 і 3 на цукровий компонент [87].

Фенольна структура флавоноїдів обумовлює взаємодію молекули цих речовин з вільними радикалами, зменшуючи, таким чином, інтенсивність перекисного окиснення ліпідів, призводячи тим самим до зменшення швидкості утворення основного негативного фактору – малонового діальдегіду.

Слід відмітити, що за антиоксидантною активністю серед біофлавоноїдів кверцетин є одним із найбільш потужних антиоксидантів, перевищуючи α-токоферол і ретинол. Окрім того, біофлавоноїди, особливо кверцетин, здатні зберігати від пошкодження пул ендогенних антиоксидантів [199].

Квантово-хімічні дослідження молекули кверцетину здійснені за оптимізації просторової структури цієї молекули. Молекулі кверцетину притаманні як нуклеофільні, так і електрофільні властивості. Найбільш негативно заряджені атоми молекули (атоми кисню) можуть реагувати з електроноакцепторними угрупованнями інших молекул, атоми з дефіцитом електронної щільності (вуглець та атоми водню), навпаки, будуть взаємодіяти з електронодонорами.

Квантово-фармакологічні властивості кверцетину обґрунтовують з фізико-хімічних позицій різнобічну фармакодинаміку активність та фармакотерапевтичний спектр препарату. Кверцетин належить до м’яких реагентів, має нуклеофільні властивості, може реагувати з лужними, ненасиченими і ароматичними сполуками. Полярні замісники в молекулі кверцетину формують розподіл електронної густини валентних електронів та сприяють локалізації ВЗМО та НВМО. Завдяки значення енергії НВМО кверцетину відносить його до відновників, що в деякій мірі пояснює антиоксидантні властивості цього препарату [45].

У метаболічного лікарського засобу таурину виражена судинорозширювальна, антиагрегантна, гіпоглікемічна, антитоксична дія. Таурин регулює активність ренін-ангіотензинової та калікреїн-кінінової систем при серцевій недостатності і гемічній гіпоксії. У медичній практиці цей засіб застосовують для лікування різних захворювань [33, 196]. Таурин взаємодіє з карнозином, іонами заліза і нікотинамідними коферментами,пояснюючи невідомі механізми фармакологічної дії цього медикаменту.

Таурин може взаємодіяти з різноманітними фрагментами молекул організму, наприклад з полярними білками і неполярними ліпідами, за рахунок як полярних (сульфогрупа, аміногрупа), так і неполярних (етановий фрагмент) груп. Розрахунок зарядів на атомах молекулярної форми таурину засвідчив, що найбільш негативно зарядженими є атоми кисню та азоту.

Атом вуглецю, зв’язаний з атомом сірки, також має значний надлишок електронної густини, менший негативний заряд спостерігається на атомі вуглецю біля аміногрупи. Атоми водню несуть позитивні заряди. Найбільш позитивно зарядженим є атом водню сульфогрупи, що свідчить про його високу рухливість при взаємодії з іншими молекулами з позитивним зарядом в молекулі таурину зосереджений на атомі сірки.

Для таурину енергії ВЗМО та НВМО становлять відповідно -11,07 та 5,28 eВ. Порівняння цих значень з відповідними для молекули-ліганду, з якою можливе комплексоутворення, дозволяє оцінити міцність утвореного комплексу. Позитивне значення енергії НВМО зумовлює нуклеофільні властивості молекули, негативні – електрофільні. Завдяки позитивним значенням енергії НВМО, таурин належить до нуклеофілів, пояснює його відновні та антиоксидантні властивості.

Абсолютна жорсткість молекулярної форми таурину (ή =8,2 eВ) займає середню позицію між значеннями ή м’яких та жорстких реагентів, а цвіттер-іонна форма (ή = 6,03 eВ) більше наближується до м’яких реагентів. Таурин має широкий спектр реакційної здатності і може взаємодіяти з нейтральними та слабо полярними молекулами організму, зі значною кількістю ферментів в організмі людини. Квантово-фармакологічний аналіз показав здатність молекули таурину утворювати стійкі комплекси з двохвалентним залізом, НАД, НАДФ та карнозином, що має значення в реалізації його органопротекторного та актопротекторного ефектів [148].

В молекулах нікотинової кислоти та нікотинаміду заряд свідчить, що найбільша електронна густина в молекулі нікотинової кислоти локалізована на атомах кисню карбоксильної групи (-0,652, -0,607 ат.од.) та атомі азоту піридинового циклу (-0,559 ат. од.). В молекулі нікотинаміду найбільш негативний заряд має атом азоту амідної групи (-0,741 ат.од.), заряд на атомі кисню дорівнює -0,611 ат.од. Заряди на атомах вуглецю нікотинаміду характеризуються більшим дефіцитом електронної густини, ніж в молекулі нікотинової кислоти.

Досліджені молекули молекул нікотинової кислоти та нікотинаміду належать до м’яких реагентів і будуть реагувати з іншими м’якими речовинами (лужними, ненасиченими і ароматичними сполуками), що зумовлюють антиоксидантну дію нікотинаміду [153].

Тіотриазолін широко застосовують в медичній практиці для лікування гепатитів різної етіології, цирозу печінки, ішемічної хвороби серця, після інфарктного кардіосклерозу, аритміях [86].

Властивості молекули тіотриазоліну (ТТА) та її аніонної форми розраховані у напівемпіричному наближенні РМЗ.

Отримані дані свідчать, що довжини зв’язків між атомами близькі до типових (для даних атомів) величин, якщо враховувати їх кратність. Атоми азоту гетероцикла помітно відрізняються за зарядами: якщо на атомах N3 та N4 вони порівняно невеликі, то на атомі N1 знаходиться помітний позитивний заряд, а атоми вуглецю С2 та С5, відповідно, несуть надлишки електронної густини. Сумарний заряд на гетероциклі становить +0,161 ат. од. Завдяки наявності неподілених електронних пар “виконує” роль донора електронів, а сам несе порівняно невеликий позитивний заряд атом сірки. Причиною цього може бути висока полярність триазинового гетеро циклу зумовлює до “переміщення” позитивного заряду на сусідній атом азоту.

Формула триазинового циклу лише досить приблизно відтворює будову гетероцикла, і ефекти поляризації та спряження, вплив замісників мають у ньому суттєву роль.

Інтерпретацію хімічних (зокрема, донорно-акцепторних) властивостей молекул можна використовувати значення енергій граничних молекулярних орбіталей (МО). Відповідно до теореми Купменса, вони відповідають значенням потенціалу іонізації молекули IA, (енергія вищої зайнятої МО (ВЗМО)) або її спорідненості до електрону AA (енергія найнижчої вакантної МО (НВМО). Аналогічно, половина суми цих величин є характеристикою, яка відповідає ефективній електровід’ємності часток (χ).

На підставі проведених розрахунків можна вказати на особливості молекули ТТА, які можуть мати суттєве значення у прояві фармакологічної активності, а також для розробки фармацевтичних форм препарату та встановлення молекулярної дії даного медикаменту. Завдяки наявності в молекулі ТТА як електрофільних центрів (атоми вуглецю карбоксильних груп, атом азоту N1 гетероцикла), так і нуклеофільних центрів (атоми кисню карбоксильних груп, атомів азоту та, в певній мірі, і атома сірки та вуглецю в гетероциклі), ця сполука може взаємодіяти з відповідними центрами пептидів ‑ при електростатичному або дисперсіонному характері взаємодії субстратів.

Атоми азоту та особливо атоми кисню карбоксильної групи завдяки молекули ТТА утворює також водневі зв’язки з відповідними центрами молекул білків та пептидів. Досить суттєва конформаційна лабільність молекули ТТА та помітна різниця у електронодонорних властивостях різних конформерів (які проявляються у змінах в розподілі їх ЕП), свідчать, що молекули цієї сполуки шляхом конформаційних перетворень можуть ефективно впливати на просторову структуру відповідних фрагментів білків та досить ефективно з ними взаємодіяти. При такій взаємодії є два важливих чинники, які спричиняють фармакологічну дію препарату: це, по-перше, просте просторове “блокування” окремих фрагментів та реакційних центрів білків, рецепторів, каналів, тощо і по-друге, при взаємодії тіотриазоліну з білками, мембранами можливо утворення досить стійких комплексів, котрі можуть викликати зміни в конформаційних станах субстратів. Виражено змінює будова і властивості аніонної форми ТТА. Особливо це стосується можливості утворення двох різних депротонованих форм – з наявністю в молекулі або NН, або ОН зв’язків.

В полярних середовищах, завдяки депротонізації молекули ТТА, різні форми молекули цього лікарського засобу можуть забезпечувати його фармакологічну дію на різного типу субстрати, тобто можна говорити про досить широкий спектр його дії [46].

На кафедрі фармакології НМУ ім. О.О. Богомольця проведені дослідження з встановлення антитоксичних властивостей ацетилцистеїну (АЦЦ) [140]. На сьогодні цей медикамент є одним з найбільш активних сучасних муколітичних (секретолітичних) препаратів. Розріджуючи мокроту і збільшуючи її об’єм, АЦЦ полегшує її виділення, сприяє відхаркуванню, зменшує також запальні явища в органах дихання.

Дія препарату пов’язана з властивістю його вільної тіольної групи розривати дисульфідні зв’язки кислих мукополісахаридів мокроти, що призводить до деполяризації мукопротеїдів, зменшує в’язкість мокроти, сприяє швидкому виділенню слизу з бронхів та трахеї. АЦЦ також має антиоксидантні, інтерфероногенні та пневмопротекторні властивості, що зумовлене властивістю сульфгідрильних груп зв’язувати вільні радикали.

Крім цього, АЦЦ сприяє підвищенню синтезу глутатіона, який є важливим фактором детоксикації. Ця особливість АЦЦ дає можливість використовувати цей препарат в якості антидота при гострих отруєннях парацетамолом та іншими речовинами. Молекулярний механізм дії цього медикаменту вивчений недостатньо [150].

Пентоксифілін (3,7-диметил-1-(5-оксогексил)-ксантин – препарат з групи ксантинів, що синтезований в 1965 році, належить до периферичних вазодиляторів. Даний лікарський засіб поступає на ринок під генеричною назвою, а також має фірмові назви (агапурин, трентал) [156].

Для дослідження квантово-фармакологічних властивостей пентоксифіліну були проведені розрахунки рівноважної просторової будови молекули даної сполуки.

Від’ємні заряди пентоксифіліну локалізовані на трьох атомах кисню, а надлишок електронної густини знаходиться на двох атомах вуглецю п’ятичленного циклу. Ароматична частина молекули пентоксифіліну в значній мірі поляризована і може вступати у взаємодію з різними полярними сполуками, зокрема білками. Рівні енергії ВЗМО та НВМО розраховують характеристики молекули як її абсолютну електронегативність, так і абсолютну жорсткість. Спостерігаються також невеликі зміни енергії ВЗМО та НВМО на 0,039 еВ та 0,038 еВ відповідно, що свідчить про незначний перерозподіл електронної густини при комплексоутворенні.

Молекули знаходяться на достатньо великій відстані одна від одної, а обидва атоми кисню гліцину повернуті до атомів водню вуглеводневого залишку пентоксифіліну. Таким чином, виникає слабкий водневий зв’язок. Якщо порівнювати розподіл заряду молекули вільного пентоксифіліну та пентоксифіліну в комплексі з гліцином, то найбільші зміни спостерігаються тільки на трьох атомах кисню карбонільних груп.

Отже можна зробити висновок, що основними реакційними центрами пентоксифіліну при взаємодії з амінокислотами є ці атоми кисню. Можливо, саме ці кисневі атоми приймають участь при взаємодії пентоксифіліну з білками тканин організму.

В цілому, експериментально отримані низькі значення констант стійкості комплексоутворення (Кст) узгоджуються з розрахованими низькими величинами ∆Е. Таким чином, досліджувані комплекси належить до слабких. Відсутність чіткої кореляції між константами стійкості (Кст) та величинами ∆Е можливо пояснити присутністю розчинника (у даному випадку – води ) в ході експерименту. Як відомо, природа розчинника впливає на процес комплексоутворення.

Це зумовлює необхідність проведення подальших досліджень по вивченню фізико-хімічних та квантово-хімічних властивостей гетероциклічних і ароматичних лікарських засобів з метою з’ясування їх первинної фармакологічної реакції.

Таким чином, за останні роки проводяться дослідження з вичення квантово-фармакологічних властивостей метаболічних препаратів, що обумовить нові механізмі дії з метою для успішного застосуваннями у клінічній практиці, в тому числі і для похідних бурштинової кислоти.

Отже, характеризуючи дані літератури, можна вважати, що похідні бурштинової кислоти, зокрема яктон і мексикор, є перспективними лікарськими засобами для корекції негативного впливу на серцево-судинну систему доксорубіцину та фторидної інтоксикації, що і стало підставою для проведення даного наукового дослідження.

**РОЗДІЛ 2.**

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ**

**2.1. Обґрунтуван****ня обраного напрямку досліджень**

Експериментальні та клінічні дані свідчать про те, що антрациклінові антибіотики та фторидні сполуки володіють кардіотоксичністю [55, 90, 131, 225]. Принципово важливим є застосування кардіопротекторів при інтоксикації антрациклінами і фторидами.

В Україні синтезоване похідне БК – яктон, що може мати кардіопротекторну дію подібно до мексикору. В зв'язку з вищезазначеним, дослідили антитоксичну дію яктону при гострій інтоксикації доксорубіцином, натрію фторидом та кардіопротекторні властивості яктону співставимо з мексикором при доксорубіциновій кардіоміопатії, а також яктону при інтоксикації фторидами.

**2.2. Лабораторні тварини**

Експериментальні дослідження проведені 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, та на 63 кролях породи Шиншила масою 1,5-3 кг, отриманих з віварію Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, м. Київ.

Утримання тварин та спостереження за ними проводили згідно Методичних рекомендацій ДЕЦ МОЗ України [123]. Тварин розміщували окремо в спеціальних клітках. Всі дослідні тварини були здорові і перебували в стані, який не впливав на результати експерименту. У дослідження не залучали тварин, якщо вони не пройшли необхідний карантин та акліматизацію або використовувалися в інших дослідженнях.

Експериментальні дослідження проводили з дотриманням етичних норм (Directive 86/609/EEC) та з дозволу етичної комісії Національного медичного університету імені О.О. Богомольця.

**2.3. Визначення гострої токсичності**

Визначення параметрів гострої токсичності на мишах дозволяє встановити характер і вираженість симптомів отруєння при одноразовому введенні. Дослідження гострої токсичності доксорубіцину, натрію фториду на мишах при внутрішньоочеревинному введенні проводили за методом В. Б. Прозоровського [106] згідно Методичним рекомендаціям ДЕЦ МОЗ України [123] при попередньому розчиненні в воді для ін’єкцій.

В окремих серіях піддослідним за 1 годину до застосування доксорубіцину, натрію фториду вводили внутрішньошлунково яктон в дозах, що складають 1/10 та 1/5 від ЛД 50, тобто 140 мг/кг та 280 мг/кг.

**2.4. Моделювання патологічних станів**

Дослідження проводили із моделюванням доксорубіцинової кардіоміопатії на щурах, яку викликали шляхом внутрішньоочеревинного введення доксорубіцину протягом 4 тижнів в дозі 5 мг/кг 1 раз на добу [130]. Фторидну інтоксикацію відтворювали внутрішньоочеревинним введенням фторурацилу в дозі 180 мг/кг [170]. Натрію фторид вводили внутрішньоочеревинно в дозі 10 мг/кг [144]. Яктон вводили в дозі 357 мг/кг протягом 4 тижнів за годину до введення доксорубіцину [165]. Мексикор вводили в дозі 30 мг/кг за тією ж схемою [68].

В умовах фторидної інтоксикації яктон вводили за 1 годину до введення натрію фториду і фторурацилу при експозиції фторидів 70 хвилин. Декапітацію тварин проводили під легким ефірним наркозом.

Відібрані та попередньо індивідуально позначені тварини розподіляли на групи за методом випадкового вибору з використанням таблиці випадкових номерів [67]. Перед використанням в експерименті усіх тварин акліматизовували в умовах віварію не менше як 14 діб. Експеримент тривав від 1 до 30 днів. Препарати вводили внутрішньоочеревинно 1 раз на добу через орогастральний гнучкий зонд.

**2.5. Обґрунтування ефективних доз**

Дози лікарських засобів визначали застосуванням даних препаратів в експериментальних дослідженнях: доза яктону для щурів складала 357 мг/кг (2% розчин), для мишей – 140 мг/кг, 280 мг/кг. Доза яктону в експериментах на кролях являла 560 мг/кг і була розрахована згідно методичних рекомендацій ДЕЦ МОЗ України з урахуванням видової чутливості [165], а мексикору – 50 мг/кг [68].

**2.6. Визначення впливу яктону на показники кардіо- і системної гемодинаміки**

Дослідження проведені згідно рекомендацій Державного експертного центру МОЗ України [123]. Експериментальні дослідження виконувались на кролях породи Шиншила масою 1,5-3,0 кг. У гострому експерименті (наркоз – уретан 1г/кг) після катетеризації лівого шлуночка серця (ЛШС) реєстрували головні параметри кардіо- та системної гемодинаміки [145] – 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/м2хв), 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 при внутрішньовенному введенні доксорубіцину-КМП протягом 5 тижнів у дозі 5 мг/кг. Одночасно перед введенням доксорубіцину за 1 годину внутрішньовенно вводили яктон у дозі 560 мг/кг.

Фторидну інтоксикацію викликали одноразовим внутрішньовенним введенням натрію фториду в дозі 20 мг/кг кролям при експозиції 40 хв. Одночасно перед введенням натрію фториду за 1 годину внутрішньовенно вводили яктон у дозі 560 мг/кг.

**2.7. Визначення детоксикуючої функції печінки**

З метою визначення детоксикуючої властивості печінки білим щурам внутрішньоочеревинно вводили 1% розчин тіопенталу натрію в дозі 80 мг/кг, слідкували за тривалістю бокового положення інтактних тварин.Підвищення тривалості тіопенталового сну свідчило про зниження детоксикуючої властивості печінки, скорочення- про підвищення [123].

Доксорубіцин вводили щурам внутрішньоочеревинно в дозі 30мг/кг, фторурацил в дозі – 180 мг/кг, натрію фторид – 10 мг/кг за годину до тіопенталу натрію. Яктон вводили внутрішньошлунково в дозі 357 мг/кг за 1 годину до токсикантів.

**2.8. Біохімічні методи дослідження**

Біохімічні дослідження проводилися на кафедрі фармакології та медичної рецептури Запорізького державного медичного університету (зав. кафедри – професор Белєнічев І.Ф.).

Для біохімічних методів дослідження тканини серця гомогенізували на холоді, в сольовому ізотонічному середовищі (0,15МKCl) при температурі +4°С за допомогою скляного гомогенізатора, в співвідношенні тканина-сольовий розчин 1:40. Безбілковий екстракт отримували додаванням гомогената тканини серця в хлоридну кислоту (0,6М) з подальшою нейтралізацією 5,0М Калію карбонатом.

Мітохондріальну фракцію виділяли методом диференційного центрифугування в рефрижераторній центрифузі Sigma (Німеччина). Для очищення мітохондріальної фракції від великих клітинних фрагментів попередньо проводилось центрифугування протягом 7 хвилин при 1000g, а потім супернатант повторно центрифугували протягом 20 хвилин при 1700g. Супернатант зливали та зберігали при -80°С. Осад мітохондрій ресуспендували в середовищі виділення, що містить бичачий сироватковий альбумін (0,5 мг/мл) та знову осаджували протягом 10 хвилин при 17000g. Мітохондрії суспендували в середовищі виділення, суспензія містила 40-60 мг білка/мл. Для довготривалого зберігання мітохондрії заморожують при -80°С. Для визначення швидкості відкриття мітохондріальної пори використовували суспензію 0,5-1,0 мг білка/мл [141].

**2.8.1. Вміст глюкозо-6-фосфату**

Визначення вмісту глюкозо-6-фосфату проводилиензиматичним (гексокіназним) методом. Глюкоза під дією гексокінази за участю АТФ перетворюється на глюкозо-6-фосфат, який під дією глюкозо-6-фосфатдегідрогенази перетворюється на 6-фосфоглюконо-D-лактон. Кількість НАДФН, що утворилася під час цієї реакції, пропорційна кількості глюкози в розчині й може бути визначена за світлопоглинанням при довжини хвилі 340 нм. Після закінчення реакції НАДФН визначають спектрофотометрично за довжини хвилі 340 нм. Ензиматичним методом можна визначати концентрацію глюкози від 0,002 г/л. Метод має високу чутливість та специфічність [107].

**2.8.2. Визначення кількості глікогену**

Визначення кількості глікогену проводили в осаді тканин верхівки лівого шлуночка серця. Заморожену тканину оброблено гарячою сумішшю спирту з лугами. Висушений осад підлягав гідролізу сірчатою кислотою до глюкози, по кількості якої визначають глікоген [107].

**2.8.3. Визначення активності супероксиддисмутази (СОД)**

Активність СОД [КФ 1.15.1.1] в цитозольній фракції досліджували за реакцією відновлення нітротетразолію синього у присутності феназинметасульфату. Фотометрію виконували при довжині хвилі 540 нм. Активність СОД виражали в у.о./мг білка/хв [227, 229].

**2.8.4. Дослідження активності компонентів глутатіонової системи**

Глутатіонпероксидаза (ГП) відновлює за допомогою глутатіону гідроперекис трет-бутилу. Залишок відновленого трет-бутилу визначали за інтенсивністю забарвлення нітропрусидом натрію, який має максимум поглинання при довжині хвилі 540 нм. Її активність виражали в мкмоль глутатіону відновленого/мг білка/хв. [227, 240].

Глутатіон відновлений визначали за методом, заснованим на взаємодії ортофталієвого ангідриду з відновленим глутатіоном, внаслідок чого утворюється флюоресціюючий комплекс, який реєструється флюорометрично при Ex/Em=340/420 нм. Розрахунок глутатіону проводили за калібровочною кривою [14]. Глутатіонредуктаза (ГР) відновлює дисульфідний зв'язок окисненого глутатіону GSSG до його сульфгідрильної форми GSH. Відновлення глутатіону відбувається за рахунок енергії НАДФ-Н, що утворюється в пентозному циклі. Є одним з основних ферментів тіол-дисульфідної системи.

Визначення активності ГР базується на вимірі швидкості окиснення НАДФН, яка регіструється спектрофотометрично за зменшенням оптичної щільності при довжині хвилі 340 нм.

**2.8.5. Виявлення маркерів окисного пошкодження білківкардіоміоцитів – альдегідфенілгідразону (АФГ) та карбоксифенілгідразону (КФГ) за методом Halliwell**

Для оцінки інтенсивності оксидативного стресу в цитозольной фракції гомогенату міокарду, головного мозку і печінки визначали маркери окисної модифікації білка – альдегідфенілгідразони (АФГ) та карбоксифенілгідразони (КФГ).

Біохімічний метод оцінки окисного пошкодження білків заснований на реакції взаємодії окиснених амінокислотних залишків з 2,4-динітрофенілгідразином (ДНФГ) та утворенні 2,4-динітрофенілгідразонів. Для цього до 0,2 мг цитозольної та мітохондріальної фракцій клітин додавали 0,1 мл 25% трихлороцтової кислоти та центрифугували 30 хв при 3000 об/хв. Далі до осаду додавали 1 мл 2,2% ДНФГ та інкубують 1 год при температурі 37°С, потім повторно центрифугували 10 хв при 3000 об/хв.

Осад, що утворився, промивають 3 мл етилацетату, розчиняють у 3 мл 50% розчину сечовини, додають 1 краплю 7% розчину соляної кислоти та розводять дистильованою водою в 12 разів.

Підготований таким чином розчин надалі досліджували на спектрофотометрі, визначаючи вміст АФГ при довжині хвилі 274 нм, КФГ – при 363 нм [162].

##### 2.8.6. Встановлення вмісту аденілових нуклеотидів (АТФ)

##### Метод полягає у визначенні рівня АТФ в 0,2 мг мітохондріальної фракції клітин, шляхом внесення останньої в систему діоксан-ізопропанол-вода-аміак (4:2:4:1) на тонкому шарі сорбенту з наступним кількісним визначенням АТФ шляхом прямої спектрофотометрії при довжині хвилі 260 нм [107, 141].

##### 2.8.7. Визначення лактату за методом Хохорста

##### Метод визначення вмісту лактату ґрунтується на тому, що в присутності лактатдегідрогенази лактат переходить в піруват. Для цього до 0,2 мг мітохондріальної фракції клітин додавали інкубаційну суміш, що складається з 2 мл гідразин-гліцеринового буфера та 0,2 мл розчину НАД.

##### Утворення відновленої форми НАД (НАД-Н) еквімолярно кількості окисненого лактату, зростання кількості котрої реєстрували за оптичною щільністю при довжині хвилі 340 нм [141].

**2.8.8. Встановлення показників окислювального метаболізму в тканинах**

Визначення вмісту пірувату проводили за методом Цоха-Лампрехта [113]. Принцип методу заснований на тому, що в присутності ЛДГ піруват відновлюється до лактату, кількість пірувату еквімолярна кількості НАД, зменшення якого визначається при довжині хвилі 340 нм.

**2.8.9. Визначення вмісту малату**

За методом Хохорста визначали малат, якийв присутності малатдегідрогенази (МДГ) перетворюється в щавлево-оцтову кислоту. Зв’язування щавлевооцтової кислоти гідразин-гліциновим буфером забезпечує повне окиснення малату. Утворення відновленої форми НАДН еквівалентно кількості окисленого малату, зростання якого реєструють при 340 нм [141].

**2.8.10. Визначення концентрації ізоцитрату**

Концентрацію ізоцитрату в тканинах визначали за методом Зіберта. Під дією НАДФ-ізоцитрадегідрогенази**,** що міститься в пробі, ізоцитрат перетворюється в α-кетоглутарат. Кількість прореагувавшого ізоцитрату еквімолярно кількості утвореного НАДФН, приріст якого визначають за змінами оптичної щільності проби при довжині хвилі 340 нм [86].

**2.8.11. Активність цитохром-С-оксидази**

Показник визначали спектрофотометрично на підставі інтенсивності окиснення відновленого цитохрому ферментом, який міститься в розчині. Спочатку до цитохрому С додають розчин гідросульфіду натрію, надалі змішують з фосфатним буфером. Оптичну щільність вимірюють кожні 30 с протягом 3-х хвилин. Активність ферменту виражають зміною екстинкції в 1 хвилину на 1г тканини за формулою [107].

**2.8.12. Активність НАД-залежної малатдегідрогенази**

Зворотню реакцію окиснення яблучної кислоти до щавлевооцтової каталізує НАД-МДГ в субклітинних фракціях. Визначення активності НАД-МДГ і субклітинних фракціях проводять з використанням прямої малатдегідрогеназної реакції, в якій кількість окисненого малату еквімолярно кількості відновленого піридин нуклеотиду. Зміни вмісту НАДН під час реакції реєструється спектрофотометрично при довжині хвилі 340нм [107].

**2.8.13. Загальна активність NO-синтази**

Визначається флюорометричним методом. В основі методу загальної активності NO-синтази лежить стехіометричне окиснення НАДФН у процесі реакції утворення NO з L-аргініну. Зменшення НАДФН, еквімолярне кількості утвореного NO, яку реєстрували спектрофотометрично при довжині хвилі 340 нм. Для доказу того, що швидкість окиснення NADPH може служити показником активності NOS, використовують додаткові проби, у які вносять інгібітор NOS-N-нітро-L-аргінін (1мМ). При довжині хвилі 340нм можна оцінювати активність ферменту, вимірюючи оптичну щільність одразу та надалі через 4 хвилини. Активність NO-синтази виражають в нмоль/мг/білка/хвилині [101]

**2.8.14. Визначення концентрації нітротирозину**

Нітротирозин є специфічним маркером окислювального стресу. Його визначали в гомогенаті серцятвердофазним імуносорбентним методом за набором фірми ELISA та виражали в нм/г тканини [197].

**2.8.15. Концентрація аргініну, аспартату, метіоніну, цистеїну і глутатіону**

Показники визначали методом тонкошарової хроматографії з подальшою спектрофотометрією елюату [107]. Концентрацію виражали в мкмоль/г тканини.

**2.8.16. Вміст сумарних SH груп**

Вміст сумарних SH груп визначали спектрофотометрично за реакцією з 5,5-дитіобіс-7-нітробензойною кислотою [107].

**2.8.17**. **Визначення вмісту білка**

Вміст білка оцінювали за методом Бредфорда [107], надалі розраховували коефіцієнти білок/сечовина та білок/амінокислота. Метод Бредфорд заснований на зсуві спектра поглинання Кумассі (Coomassie Blue) в сторону значень 595 нм прямо пропорційно концентрації, що міститься в розчині білка. Кумассі утворює комплекс з білком; цей комплекс вимірюють при довжині хвилі 595 нм. Абсорбційна фотометрія комплексу Кумассі / білок має дуже високу чутливість і ефективна навіть у разі слідів концентрацій білків.

**2.8.18. Активність цитозольної та мітохондріальної креатинфосфокінази (КФК-цт, КФК-мх) та ізоензиму креатинфосфокінази в сироватці крові (МВ-КФК)**

Активність цитозольної та мітохондріальної креатинфосфокінази в міокарді визначали після хроматографічного розділення за оптичним тестом Варбурга. В якості субстрату застосовували креатин. Активність ферменту пропорційна кількості неорганічного фосфату, що утворюється внаслідок кислотного гідролізу, продукту креатинкіназної реакції – креатинфосфату. неорганічний фосфор визначають по кольоровій реакції з алібдатом амонію. Активність ізоферменту МВ-КФК складає менше 2% від загальної активності ферменту [34].

**2.8.19**. **Дослідження функціональної активності мітохондрій**

Для дослідження *in vitro* з міокарду щурів виділяли мітохондріальну фракцію [24, 163]. В інкубаційну суміш (70 ммоль/л сахарози, 5 ммоль/л НЕРЕS, 70 ммоль/л КСl, 0,5–1 ммоль/л КН2РО4 рН 7,4) вносили суспензію мітохондрій (1 мг білка в пробі), утворення мітохондріальної пори ініціювали кальцієм, тобто в інкубаційне середовище додавали 200 мкмоль/л СаСl2.

Мітопротективна дія визначалася за здатністю вивчаємої речовини запобігати утворенню мітохондріальних пор і знижувати мембранний потенціал (Ψ) мітохондрій.

Утворення мітохондріальних пор визначали при λ=540 нм за температури 25 °С при постійному перемішуванні протягом 25 хв. Визначення мембранного мітохондріального потенціалу проводили в присутності сафронину-О. В інкубаційне середовище вносили суспензію мітохондрій (1 мг білка в пробі) та 9 мкмоль/л сафронину-О.

Спектрофотометрію проводили при довжині хвилі 515 та 525 нм по різниці світлопоглинання при 515 та 525 нм [142].

**2.9. Квантово-фармакологічні методи дослідження**

Проведено моделювання яктону (у вигляді молекули та цвіттеріону) послідовно методом молекулярної механіки ММ+, напівемпіричним методом РМЗ та методом ab initio 6-31G\* [120]. Досліджувані показники: відстані між атомами (Å) в молекулі яктону; розподіл електронної щільності тільки зовнішніх валентних електронів; розподіл електростатичного потенціалу; загальна енергії напруги молекули (ккал/моль); енергія зв’язування (ккал/моль); електронна енергія (ккал/моль); енергія між’ядерної взаємодії (ккал/моль); теплота утворення (ккал/моль); заряди на атомах (од. заряду); значення дипольного моменту молекули (дебай); локалізація та енергії вищої зайнятої (ВЗМО) і нижчої вільної (НВМО) молекулярних орбіталей (еВ) молекули яктону; значення абсолютної жорсткості (ή) (еВ) молекули.

Абсолютна жорсткість (ή) яктону визначена за формулою:

ή = ½ (Енвмо – Евзмо).

Проведені квантово-хімічні дослідження взаємодії похідних БК та таурину з біолігандами.Пошук найбільш стабільної конформації молекул проведено послідовно методом молекулярної механіки ММ+, напівемпіричним методом PM3. Для всіх досліджень використаний алгоритм Рібера-Полака.

Розрахунок виграшу енергії зв'язування (∆Е, ккал/моль) при взаємодії молекул проводився за формулою: ∆Е = Екомплексу – (E1 + Е2).

Умови утворення водневого зв’язку, прийняті в розрахунок: відстань між донором електронів та воднем менше 3,2 Å, кут між ковалентними зв’язками, які утворюють донор та акцептор менше ніж 120°.

Квантово-фармакологічні дослідження диметиламіноетилового ефіру янтарної кислоти (ДМЕБК) і його протонованої форми (ПДМБК) здійснені за допомогою програм Mopac та HyperChem 7.0 [6, 136].

Проведено геометричну оптимізацію ДМЕБК та ПДМБК послідовно методом молекулярної механіки ММ+, напівемпіричним методом PM3. Для всіх досліджень використаний алгоритм Рібера-Полака.

Ілюстрації до розділу 4 виконані з використанням програм Chemcraft (<http://www.chemcraftprog.com/ru>) та HyperChemLite (<http://www.hyper.com/>).

## 2.10. Статистичні методи

## Усі статистичні розрахунки проводили за допомогою спеціалізованої програми “BioStat 2009". Отримані результати оцінювали на підставі статистичної обробки методом варіаційної статистики [75, 126]. Вірогідність різниці між досліджуваними показниками визначали за критерієм *t* Стьюдента. Різницю між показниками вважали статистично вірогідною при *р≤0,05*.

Основною величиною, що відображає значення певного показника у цілій популяції, є середня. Середня зазвичай розглядається водночас з довірчим інтервалом, який відображає відхилення значень від середньої величини з рівнем значущості *р*. Ознакою, що дає змогу міркувати про відмінності між двома сукупностями, є ступінь розбіжності їх вибіркових середніх. Оцінка цієї розбіжності може визначатися за тим самим принципом, що й оцінка відмінності між двома відносними частотами.

За малих кількостей спостережень *n* у вибірці, прийняття тієї умови, що середня вибірки відповідає середній генеральної сукупності, може внести в оцінку значну похибку. У такому разі оцінка розбіжності двох вибіркових середніх здійснюється за допомогою показника *t*, що відповідає критерію Стьюдента.

При зіставленні середніх для двох сполучених сукупностей, коли кожному членові однієї із них відповідає член іншої сукупності, завдання можна істотно спростити. Визначивши для кожної пари спостережень різницю *δi = xi – yi*, обчислюємо середнє значення різниць *δ* і середнє квадратичне відхилення *σδ\**. Потім, прийнявши *d = δi md\* = σδ\* √ n*, де *n* – об’єм кожної вибірки, визначаємо нормоване відхилення. Після цього за допомогою таблиць розподілу Стьюдента (для *n′ = n – 1*) знаходимо необхідну для оцінки ймовірність *р*.

**РОЗДІЛ 3**

**ВПЛИВ ЯКТОНУ НА ТОКСИЧНІСТЬ ДОКСОРУБІЦИНУ ТА НАТРІЮ ФТОРИДУ В ЕКСПЕРИМЕНТАХ НА МИШАХ ТА ТРИВАЛІСТЬ ТІОПЕНТАЛОВОГО СНУ У ЩУРІВ**

З метою вивчення протекторного впливу яктону при гострій доксорубіциновій інтоксикації визначали його дію при двох дозуваннях на попередньо встановлену токсичність доксорубіцину та натрію фториду у мишей, а також на тривалість тіопенталового сну у щурів на фоні доксорубіцину, натрію фториду, фторурацилу. З цією метою миші були поділені на 3 групи: першій групі тварин вводили доксорубіцин для визначення ДЛ 50, другій – яктон в дозі 140 мг/кг, а третій – в дозі 280 мг/кг.

Як видно з результатів таблиці 3.1, ДЛ50 доксорубіцину складає 12,9 (6,5-19,3) мг/кг, що співпадає з літературними даними [61]. При попередньому введенні яктону в дозі 140 мг/кг ДЛ50 доксорубіцину складає 45,0 (32, – 52,0) мг/кг, тобто зростає в 3,8 рази (таблиця 3.1).

*Таблиця 3.1*

Вплив яктону на гостру токсичність доксорубіцину, натрію фториду

|  |  |
| --- | --- |
| Умови експерименту | ДЛ50 мг/кг |
| Доксорубіцин | 12,9 (6,5-19,3) |
| Яктон 140 мг/кг + доксорубіцин | 45,0 (32,0-52,0)\* |
| Яктон 280 мг/кг + доксорубіцин | 90,0 (64-104)\* |
| Натрію фторид | 21,2 (22,4-42,4) |
| Яктон 140 мг/кг + натрію фторид | 91,5 (65,2-126,8)\* |
| Яктон 280 мг/кг + натрію фторид | 141 (99,54-199,42)\* |

\* P< 0.05 порівняно з доксорубіцином та натрію фторидом

При введенні яктону в дозі 280 мг/кг ДЛ50 доксорубіцину зростає в 7,5 разів (таблиця 3.1).

Таким чином, яктон знижує гостру токсичність доксорубіцину в експериментах на мишах і даний ефект є дозозалежним.

При визначенні гострої токсичності натрію фториду миші були також поділені на три групи. У тварин першої групи визначили ДЛ50 натрію фториду при внутрішньочеревному введенні, а тваринам другої і третьої груп ДЛ50 натрію фториду при попередньому введенні яктону в дозах 140 мг/кг і 240 мг/кг.

Як видно з таблиці 3.1, ДЛ50 натрію фториду складає 51,5 (29,7 – 73,3) мг/кг, що також відповідає попереднім результатам дослідів [61].

При введенні яктону в дозі 140 мг/кг внутрішньочеревно ДЛ50 натрію фториду складає 91,5 мг/кг, тобто зросла в 4,3 разів, а при введенні в дозі 280 мг/кг ДЛ50 натрію фторидудорівнює 141 мг/кг, тобто зросла в 6,6 разів (таблиця 3.1). Таким чином, протекторний ефект яктону при інтоксикації натрію фторидом також був встановленим.

У тварин, які вижили протягом 14 днів після введення доксорубіцину та натрію фториду, рефлекторна активність не порушувалась, вони були активні, екскреція, прийом води і їжі також були не зміненими.

Таким чином, встановлено, що яктон має протекторний вплив при гострій доксорубіциновій і фторидній інтоксикаціях. Попередніми дослідниками показано, що при введенні антрациклінових антибіотиків порушуються окиснювально-відновні процеси і вміст нікотинамідних коферментів, аденілових нуклеотидів, інтермедіатів циклу Кребса [200].

Порушуються під впливом фторидних сполук у токсичних дозах енергозалежні процеси в життєво важливих органах, інтенсифікуються процеси перекисного окиснення ліпідів, пригнічуються антиоксидантні системи. Тому завдяки наявності антиоксидантної дії, здібності зберігати структурно-функціональну організацію мембран кардіоміоцитів та активність мембранних ферментів похідні бурштинової кислоти реалізують протекторний вплив при інтоксикації доксорубіцином і натрію фторидом [40], що також пояснює доцільність введення яктону при токсичній дії вищезазначених агентів.

Таким чином, проведені дослідження підтверджують антитоксичну дію похідного бурштинової кислоти яктону при гострих інтоксикаціях доксорубіцином, натрію фторидом .

Встановлено, що тривалість медикаментозного сну контрольних щурів при введенні тіопенталу натрію в дозі 80 мг/кг становить 72±29 хв (таблиця 3.2.). У разі введення токсичної дози доксорубіцину тривалість сну зростає у 2,9 рази. На тлі фторурацилу тривалість сну підвищується у 3,8 рази, а натрію фториду – у 2,9 рази.

Тривале перебування щурів в боковому положенні після впливу токсичних речовин знижується при попередньому профілактичному застосуванні яктону, тобто яктон запобігає проявам токсичного впливу доксорубіцину, фторурацилу, натрію фториду.

*Таблиця 3.2.*

**Вплив яктону на тривалість тіопенталового сну щурів при сумісному застосуванні з доксорубіцином, фторурацилом, натрію фторидом**

|  |  |
| --- | --- |
| Умови досліду | Тривалість сну (хв) |
| Інтактні | 72±29 |
| Доксорубіцин | 214±14\* |
| Яктон+доксорубіцин | 147±15\*\* |
| Фторурацил | 278±20\* |
| Яктон+фторурацил | 206±15\*\* |
| Натрію фторід | 168±17\* |
| Яктон+натрію фторид | 101±10\*\* |

Примітка:

\*P<0,05 порівняно з інтактними тваринами

\*\*Р<0,05 порівняно з введенням доксорубіцину, фторурацилу, натрію фториду.

Так, яктон скорочував тривалість тіопенталового сну на фоні доксорубіцину на 31%, на фоні фторурацилу на 25,9%, натрію фториду – на 39,9%. Результати стверджують про наявність у яктону дезінтоксикаційних, гепатопротекторних властивостей при введенні в токсичних дозах доксорубіцину, фторурацилу, натрію фториду. Прояви антитоксичної дії яктону можуть бути пояснені його впливом на систему прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу та енергосинтезу, сприяючи зменшенню вільнорадикального стресу та зниженню енергетичного дефіциту.

Отримані дані стали підставою для визначення кардіопротекторної дії яктону стосовно показників кардіо- та системної гемодинаміки в експериментах на кролях при доксорубіциновій кардіоміопатії та фторидній інтоксикації.

Результати даного розділу опубліковані у наступних роботах:

1. Максимчук О. О. Вплив яктону на токсичність доксорубіцину, натрію нітропрусиду, натрію фториду в експериментах на мишах / О. О. Максимчук // Наук. вісник Нац. мед. унів. ім. О. О. Богомольця. – 2006. – № 2. – С. 39 – 41.
2. Пат. 25218 Україна. Спосіб лікування гострих інтоксикацій Автори: Максимчук О. О., Чекман І. С., Горчакова Н. О., Савченко Н. В. Заявник – Національний медичний університет імені О.О. Богомольця. – заяв. 20.04.2007; опубл. 25.07.2007, Бюл. № 11.
3. Максимчук О.О. Бурштинова кислота та її похідні як лікарські засоби / О.О. Максимчук // 60 ювілейна наук.- практ. конф. студентів та молодих вчених «Актуальні проблеми сучасної медицини», 2006р: тези доп. – К: Видавництво «К І М», 2006. – С.45.
4. Максимчук О.О. Медичне значення препаратів бурштинової кислоти / О.О. Максимчук // Міжнар. наук.- практ. конф., присвячена 60 - річчю ВООЗ 7 - 8 квітня 2008р.: тези доп. – Харків: ВПП «Контраст», 2008. – С.121 - 122.
5. Максимчук О.О. Антидотні властивості яктону при інтоксикації ксенобіотиками / О.О.Максимчук // Укр. мед. вісник наук – практ. частина Всеукр. Лік. Тов. XV конгрес СФУЛТ м. Чернівці 16 – 18 жовтня 2014р. // Чернівці. – Київ – Чикаго, 2014. – С. 363.

**Розділ 4**

**Дія яктону на діяльність серця та показники системної гемодинаміки кролів в умовах доксорубіцинової кардіоміопатії та фторидної інтоксикації**

Попередніми дослідженнями встановлено захисний вплив яктону при гострій доксорубіциновій та фторидній інтоксикаціях. Одним із головних завдань сучасної медицини є захист міокарду від токсичного впливу доксорубіцину при курсовому введенні [58, 207, 209].

При доксорубіциновій кардіоміопатії, яку моделювали у кролів (таблиця 4.1), змінюються показники кардіо- і системної гемодинаміки, що характеризують скоротливу активність міокарда: понижуються максимальний тискв лівому шлуночку на 19,9%, системний артеріальний тиск на 17,5%, робочий індекс лівого шлуночка на 28,8%, робочий ударний індекс лівого шлуночка на 20,2%. Інші показники, що характеризують кардіо- і системну гемодинаміку, також мають тенденцію до зниження.

Отримані дані щодо порушень показників кардіо- та системної гемодинаміки при введенні доксорубіцину співпадають з результатами інших дослідників, які визначали механізми кардіотоксичності антрациклінових антибіотиків та їх вплив на розвиток кардіоміопатій [90, 155]. .

В основі подібного впливу доксорубіцину на серце лежить пригнічення синтезу нуклеїнових кислот, адже у різних біологічних об’єктів спочатку може пригнічуватися синтез або ДНК, або РНК. Саме завдяки вбудуванню між сусідніми нуклеотидами антрацикліни порушують процеси реплікації і транскрипції нуклеїнових кислот, впливаючи на експресію генів, сприяючи дисфункції скоротливих білків міокарду та розвитку серцевої недостатності. Отримані експериментальні дані співпадають з клінічною картиною хворих, яких лікували доксорубіцином. При реалізації достатньої протипухлинної дії саме доксорубіцин при його тривалому введенні веде до розвитку застійної серцевої недостатності та летальності. В основі деструктивно-дистрофічних змін в міокарді при введенні доксорубіцину відмічають розрив саркомеру кардіоміоциту, набрякання окремих м’язових волокон, дегенерацію міофібрил, гомогенізацію, вакуолізацію та резорбцію саркоплазми, порушення структури ядер. Певну роль в реалізації кардіотоксичного ефекту доксорубіцину має його шкідливий вплив на ендотелій [231].

Антрациклінове пошкодження скоротливості міокарда пов’язують з підвищеним вивільненням тропоніну-1. У пацієнтів, яким робили біопсію ендоміокарду, в ранні терміни після завершення терапії доксорубіцином, виявляли ознаки руйнування та загибелі клітин. В клінічниx дослідженнях саме ці пошкодження понижують здібність серця протистояти таким стресорним факторам як артеріальна гіпертензія та ішемічна хвороба [17, 22].

Яктон при попередньому введенні в дозі 560 мг/кг реалізує кардіопротекторну дію при доксорубіциновій кардіоміопатії стосовно зазначених показників скоротливої активності міокарда (Рмакс, САТ, РІЛШ, РУІЛШ), тобто на тлі яктону, порівняно з контролем, невиникає вірогідних змін інших показників. 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%.

Одержані в попередніх дослідженнях результати стосовно нормалізуючого впливу яктону на показники перекисного окиснення ліпідів в міокарді в умовах впливу радіації, гіпоксії, пояснюють шляхи реалізації протекторної дії препарату при доксорубіциновій кардіоміопатії [86].

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| \*Р<0,05 порівняно з інтактними тваринами  \*\* Р <0,05 щодо доксорубіцинової кардіоміопатії (ДОК). | ДОК+  Яктон (n=7) | ДОК контроль (n=7) | Інтактні тварини  (n=12) | **Групи тварин** | *Таблиця 4.1.*  Вплив яктону (560 мг/кг) на показники кардіо- і системної гемодинаміки кролів при доксорубіциновій інтоксикації (М±m) |
| 289,1  ±  10,9 | 270±11,1 | 278±6,0 | **ЧСС**  **уд./хв** |
| 165,8  ±  9,3\*\* | 125,2  ±  9,2\* | 156,5  ±  10,5 | **P макс., мм.рт.ст** |
| 142,6  ±  9,1\*\* | 113,1  ±  10,5\* | 137,2±8,4 | **САТ**  **мм.рт.ст.** |
| 1083,2  ±  44,1 | 997,2  ±  88,4 | 1114,8  ±  67,1 | **ХОК, мл/хв** |
| 3631,1  ±  380,1 | 3532  ±  318,1 | 3915,1  ±  260 | **СІ**  **мл/м2/хв** |
| 3,5±0,23 | 3,5±0,37 | 4,1±0,23 | **УОК, мл** |
| 13,4±0,56 | 11,1±1,2 | 14,1±0,95 | **СиІ, мл/м2** |
| 10661,2  ±  745 | 9013,4  ±  1022 | 10192,4  ±  782 | **ЗПО, дин/с/**  **см-5** |
| 7023,2  ±  761\*\* | 5125,1  ±  623,1\* | 7202,3  ±  654 | **РІЛШкгм/м2/хв** |
| 22,1  ±  1,5\*\* | 19,7±2,2\* | 24,7±2,2 | **РУІЛШ, кгм/м2/хв** |
| 18,1±0,5 | 16,5±1,6 | 18,5±1,2 | **Д, мл/с** |

продовження таблиці 4.1.

За даними [11] яктон, як і інші похідні янтарної кислоти, понижує вміст малонового диальдегіду, дієнових кон'югатів, підвищує активність ферментів антиоксидантного захисту при гіпоксіях та опроміненні.

Запобігання яктону змінам показників кардіо- та системної гемодинаміки пов’язано з наявністю в першу чергу кардіопротекторних властивостей у похідних бурштинової кислоти, що визначені при моделюванні різних патологічних станів – отруєннях, коронароспазмах, ішемії, гіпоксії, фізичному навантаженні, гіпертермії, охолодженні, в реалізації яких грають роль антиоксидантні та енерготропні властивості сполук.

Похідне бурштинової кислоти суфан володіло кардіотонічним впливом, підвищуючи безпосередньо силу і швидкість скорочення ізольованих папілярних м’язів, стійкість мітохондрій до пошкоджуючих впливів, підтримуючи гомеостаз кальцію в цитоплазмі [32, 148].

Похідні бурштинової кислоти мають цито- та органопротективні властивості. Важливо зазначити, що похідні бурштинової кислоти зменшують вираженість ішемії міокарду, зберігають структурно-функціональну організацію мембрани кардіоміоцитів, стимулюють активність цитоплазматичних та мембранних ферментів. Відомо, що мексикор має протиішемічний, антиоксидантний вплив і завдяки цьому поліпшує функціональний стан ішемізованого міокарду [56].

Кардіопротекторна дія яктону, мексидолу встановлена при гемічній, гістотоксичній, руховій гіпоксії, що пов’язано з його метаболітотропним ефектом та участю в процесах, які забезпечують нормальну скоротливість [30].

На підставі отриманих експериментальних даних можна прогнозувати властивість яктону запобігати токсичним впливам доксорубіцину на міокард при курсовому застосуванні.

Тому в подальших дослідженнях буде вивчений вплив яктону на показники пероксидації та систему антиоксидантного захисту міокарду при доксорубіциновій кардіоміопатії з метою визначення механізмів реалізації кардіопротекції.

При інтоксикації фторурацилом у кролів (таблиця 4.2) змінюються показники кардіо- і системної гемодинаміки, що характеризують скоротливу активність міокарда: зменшується максимальний тиск лівого шлуночк(-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%) .

Фторвміщуючі препарати також негативно впливають на серцево-судинну систему, що підтверджується ЕКГ та в більшому ступені ехокардіографією. Більш значними кардіоваскулярними ефектами після призначення фторвмісних метаболітів є розвиток серцевої недостатності, яку пов’язують з порушеннями прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу, вуглеводного і нуклеїнового обміну. Перспективними вважають визначення біомаркерів, які приймають участь в енергетичному обміні та роботі мітохондрій і можуть порушуватися під впливом фторвміщуючих антиметаболітів [208].

Із даних, наведених у таблиці 4.2, видно, що інтоксикація кролів фторурацилом супроводжувалась значними порушеннями більшості показників кардіо- та системної гемодинаміки.

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| \*Р<0,05 порівняно з інтактними тваринами  \*\*Р<0,05 щодо фторурацилу (ФУР) | ФУР  +  Яктон | ФУР (контроль) | Інтактні тварини | **Групи тварин** | *Таблиця 4.2.*  Вплив яктону(560 мг/кг) на показники і системної гемодинаміки кролів при інтоксикації фторурацилом(М±m, n=7) |
| 265±14 | 269±14  (-1,1%) | 272±12,0 | **ЧСС**  **уд./хв** |
| 150,5  ±  10,3\*\* | 117,5  ±  5,5\*  (23,3%) | 153,2  ±  8,1 | **P макс., мм.рт.**  **ст** |
| 129,5  ±  3,4\*\*  (+9,7%) | 118±8,5\*  (-11,3% ) | 133±9,1 | **САТ**  **мм.рт.**  **ст.** |
| 1263  ±  12\*\* (+48,4%) | 850,85  ±  10\*  (-23,7%) | 1115,6  ±  6,7 | **ХОК, мл/хв** |
| 4463  ±  44\*\*  (+46%) | 3056±80\*  (-22%) | 3917±62 | **СІ**  **мл/м2/**  **хв** |
| 4,44  ±  0,2\*\*  (+46,7%) | 3,0±0,2\*  (-26,8%) | 4,1±0,3 | **УОК, мл** |
| 14,78  ±  0,63\*\*  (+39,3%) | 10,61  ±  0,52\*  (-25,8) | 14,3±0,91 | **СиІ, мл/м2** |
| 10318,5  ±  580\*\*  (-22,7%) | 13240  ±  550\*  (+29,9%) | 10192  ±  680 | **ЗПО, дин/с/**  **см-5** |
| 7408,9  ±  512\*\*  (+27%) | 5832,1  ±  240\*  (-19 %) | 7202±356 | **РІЛШкгм/м2/**  **хв** |
| 26,7  ±  1,3\*\*  (+30,2%) | 20,54  ±  1,1\*  (-26%) | 25,7±1,4 | **РУІЛШ, кгм/м2/хв** |
| 18,7  ±  1,5  (+26,3) | 14,8±1,2  (-20%) | 18,5±1,3 | **Д, мл/с** |

На це вказувало вірогідне зниження відносно інтактних тварин показників Рмакс (-23,3%), САТ (-11,3%), ХОК (-23,7%), СІ (-22%), УОК (-26,8%), СИІ (-25,8%), РІЛШ (-19%), РУІЛШ (-26%) та Д (-20%), а також зростання ЗПО (+29,9%). При цьому ЧСС суттєво не змінювалась.

Попереднє введення кролям перед фторурацилом яктону сприяло усуненню порушень вказаних показників кардіо- та системної гемодинаміки. На це вказувало вірогідне збільшення відносно дії самого фторурацилу величин Рмакс (+28,1%), САТ (+9,7%), ХОК (+48,4%), СІ (+46%), УОК (+46,7%), СИІ (+39,3%), РІЛШ (+27%), РУІЛШ (+30,2%), Д (+26,3%), а також вірогідне зниження ЗПО (-22,1%). Введення яктону суттєво не впливало на ЧСС. Отримані дані дають підставу стверджувати про наявність у яктону кардіопротекторної дії в умовах фторурацилової інтоксикації.

На підставі отриманих експериментальних даних можна прогнозувати властивість яктону запобігати токсичним проявам фторурацилу на міокард при курсовому застосуванні. Тому в подальших дослідженнях буде доцільно вивчити вплив яктону на показники пероксидації та систему антиоксидантного захисту міокарду при інтоксикації фторурацилом з метою визначення механізмів реалізації кардіопротекції.

При інтоксикації натрієм фторидом у кролів (таблиця 4.3) змінюються показники кардіо- і системної гемодинаміки, що характеризують скоротливу активність міокарда: зменшується максимальний тиск лівого шлуночка (-23,2%), системний артеріальний тиск (-10,8%), хвилинний (-23,1%) та ударний об'єм крові (-26,8%), систолічний індекс (-24,6%), серцевий індекс (-22%), робочий індекс лівого шлуночка (-19%), робочий ударний індекс лівого шлуночка (-20,8%), підвищується загальний периферичний судинний опір (+30%).

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| \*Р<0,05 порівняно з інтактними тваринами  \*\*Р<0,05 щодо натрію фториду | НФ (контроль) (n=7) | НФ (контроль) (n=7) | Інтактні(n=12) | **Групи тварин** | *Таблиця 4.3*  Вплив яктону (560 мг/кг) на показники кардіо- і системної гемодинаміки кролів при фторидній інтоксикації (М±m) |
| 269±17 | 274±16 | 275±15,0 | **ЧСС**  **уд./хв** |
| 152,±  11,2\*\* | 119,5  ±  6,5\* | 155,5±8,5 | **P макс., мм.рт.**  **ст** |
| 128,5  ±  3,1\*\* | 116±8,2\* | 130±9,1 | **САТ**  **мм.рт.**  **ст.** |
| 1263,3  ±  12\*\* | 858,85  ±  11\* | 1117,7±  7,7 | **ХОК, мл/хв** |
| 3763  ±  64\*\* | 3056±82\* | 3916±61 | **СІ**  **мл/м2/**  **хв** |
| 4,44  ±  0,2\*\* | 3,0±0,3\* | 4,1±0,2 | **УОК, мл** |
| 14,78  ±  0,62\*\* | 10,72  ±  0,52\* | 14,2±0,93 | **СиІ, мл/м2** |
| 10018,5  ±  680\*\* | 13244  ±  550\* | 10191±  780 | **ЗПО, дин/с/см-5** |
| 7408,9  ±  510\*\* | 5830,1  ±  25\* | 7202±355 | **РІЛШкгм/м2/**  **хв** |
| 26,7  ±  1,3\*\* | 20,54±  1,2\* | 25,9±1,3 | **РУІЛШ, кгм/м2/хв** |
| 18,7±1,6 | 14,7±1,3 | 18,4±1,2 | **Д, мл/с** |

. продовження таблиці 4.3.

Отримані результати узгоджуються з даними інших дослідників [40], які ідентифікували вплив натрію фториду у токсичних дозах. Механізм токсичної дії натрію фториду визначали в експериментах на щурах [40].

За даними літератури [62], в умовах блокади гліколізу натрію фторидом (10 мг/кг, через годину повторно 10 мг/кг), при внутрішньочеревинному введенні, в міокарді щурів спостерігали зниження окиснених форм нікотинамідних коферментів та редокс-потенціалу. При цьому рівень відновлених форм нікотинамідних коферментів підвищувався, внаслідок чого сума нікотинамідних коферментів вірогідно не змінювалася.

Яктон при попередньому введенні реалізує кардіопротекторну дію при фторидній інтоксикації стосовно зазначених показників скоротливої активності міокарда не викликає вирогідних змін, підвищуючи порівняно з введенням натрію фториду Рмакс(+27,6%), САТ+10,8%, РІЛШ(+27,1%), РУІЛШ(+30,2%), СІ(+23,1%), СИІ(+23,1%), ХОК(+47,1%), УОК(+46,7%) та понижуючи ЗПО(-24,4%).

За даними [99, 161] яктон, як і інші похідні янтарної кислоти, понижує вміст малонового диальдегіду, дієнових кон'югатів, підвищує активність ферментів антиоксидантного захисту при гіпоксії та опроміненні.

На підставі отриманих експериментальних даних можна прогнозувати властивість яктону запобігати токсичним проявам натрію фториду на міокард при курсовому застосуванні. Тому в подальших дослідженнях буде вивчений вплив яктону на показники пероксидації та систему антиоксидантного захисту міокарду при фторидній інтоксикації з метою визначення механізмів реалізації кардіопротекції.

Доксорубіцин при введенні кролям в дозі 5 мг/кг протягом 5 тижнів викликає кардіоміопатію, яка проявляється зниженням скоротливої активності міокарда, максимального тиску в лівому шлуночку, зниженням робочого індексу лівого шлуночка та робочого ударного індексу лівого шлуночка, системного артеріального тиску. Яктон при внутрішньовенному введенні кролям у дозі 560 мг/кг перед застосуванням доксорубіцину за 1 годину протягом 5 тижнів запобігає порушенню кардіо- і системної гемодинаміки у тварин (див. табл. 4.1).

Фторурацил при введенні кролям внутрішньовенно в дозі 180 мг /кг при експозиції 40 хв. зменшує хвилинний та ударний об'єм крові, систолічний та серцевий індекси, робочий та робочий ударний індекси лівого шлуночка, максимальний тиск в лівому шлуночку, підвищує загальний периферичний судинний опір. Яктон при внутрішньовенному введенні кролям в дозі 560 мг/кг перед застосуванням фторурацилу за 1 годину запобігає порушенням показників кардіо- і системної гемодинаміки у тварин (див. табл. 4.2).

Натрію фторид при введенні кролям внутрішньовенно в дозі 20 мг /кг при експозиції 40 хв. зменшує хвилинний та ударний об'єм крові, систолічний та серцевий індекси, робочий та робочий ударний індекси лівого шлуночка, максимальний тиск в лівому шлуночку, підвищує загальний периферичний судинний опір.

Яктон при внутрішньовенному введенні кролям в дозі 560 мг/кг перед застосуванням натрію фториду за 1 годину, запобігає порушенням показників кардіо- і системної гемодинаміки у тварин (див. табл. 4.3)

На відміну від захисної дії нікотинаміду [90], при доксорубіциновій кардіоміопатії і фторидній інтоксикації на показники кардіо- та системної гемодинаміки яктон мав більшу захисну дію, ніж нікотинамід. На фоні доксорубіцинової кардіоміопатії нікотинамід вводили внутрішньом’язово протягом місяця в дозі 50 мг/кг маси. На фоні фторидної інтоксикації нікотинамід вводили в дозі 50 мг/кг за тією ж схемою, що і яктон. Встановлено, що при доксорубіциновій кардіоміопатії нікотинамід проявляв кардіопротекторну дію стосовно порушень показників скоротливої активності міокарду. Разом з тим, при інтоксикації фторурацилом нікотинамід не мав захисного впливу.

За дослідженнями [130] встановлено у метаболітотропного засобу тіотриазоліну профілактичний вплив щодо змін показників кардіо- та системної гемодинаміки, які визначають скоротливі властивості міокарду. Тіотриазолін при курсовому введенні також попереджає порушення показників, які були зміненів умовах доксорубіцинової кардіоміопатії. Це стосується максимального тиску в лівому шлуночку, системного артеріального тиску, робочого індексу лівого шлуночка, робочого ударного індексу лівого шлуночка, які були практично на рівні показників контрольної групи. Подібно до нікотинаміду, тіотриазолін не має захисної дії при фторидних інтоксикаціях.

В зв’язку з цим можна стверджувати, що яктон має більш широкий спектр кардіопротекторної дії при сумісному застосуванні з протипухлинними засобами групи антрациклінів та фторидних антиметаболітів.

В подальших дослідженнях визначали в експериментах на щурах біохімічні механізми реалізації кардіопротекторної дії яктону.

Результати даного розділу опубліковані в наступних роботах:

1. Максимчук О. О. Вплив яктону на діяльність серця і показники системної гемодинаміки у кролів при інтоксикації натрію фторидом / О. О. Максимчук // Наук. вісник Нац. мед. унів. ім. О. О. Богомольця. – 2009. – № 2. – С. 46 – 48.
2. Максимчук О. О. Вплив яктону на показники кардіо- та системної гемодинаміки у кролів при при інтоксикації фторурацилом / О.О.Максимчук // Лік.справа – Врачеб.дело. – 2015. – № 3 – 4.– 150 – 153.
3. Пат. 27272 Україна. Застосування яктону як кардіопротектора. Автори: Максимчук О.О., Чекман І. С., Заявник – Національний медичний університет імені О.О.Богомольця. – заяв. 06.06.2007; опубл. 25.10.2007.
4. Пат. 32470 Україна. Застосування яктону як антиоксиданту. Автори: Максимчук О. О., Горчакова Н. О., Чекман І. С., Олійник С. А. Заявник – Національний медичний університет імені О.О.Богомольця. – заяв. 20.02.2008; опубл. 12.05.2008, Бюл. № 9.
5. Максимчук О. О. Бурштинова кислота та її похідні як лікарські засоби // Укр.мед.журн. 2006. – спецвипуск присв.165-річчю Національного медичного університету та 125-річчю студентського наукового товариства ім.О. А. Киселя. – С. 45.
6. Максимчук О.О. Дослідження протекторного впливу яктону на показники кардіо- і протекторної гемодинаміки при інтоксикації фторурацилом / Мат. ІІ Міжнар.конгресу студентів і молодих вчених «Актуальні проблеми сучасної медицини» Київ, 4-6 листопада 2009 року. Укр.наук.– мед.мол.журнал. – 2009. – № 3. – С. 339.
7. Горчакова Н. О. Вплив яктону на показники кардіо- та системної гемодинаміки при застосуванні з протипухлинними засобами / Н. О. Горчакова, І. С. Чекман, О. О. Максимчук // Укр. мед. вісник наук – практ. частина Ювілейний Х з’їзд Всеукраїнського Лікарського Товариства, (24-27 вересня 2009р.). – К., 2009. – С. 288.

**Розділ 5**

**Визначення впливу похідних бурштинової кислоти на показники прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу та енергетичного обміну в міокарді щурів при доксорубіциновій кардіоміопатії та фторидній інтоксикації**

Виходячи з інтоксикації фторурацилом, надалі визначали біохімічну фармакодинаміку яктону та препарату порівняння мексикору в експериментах на щурах при моделюванні доксорубіцинової кардіоміопатії і фторидних інтоксикаціях (фторурацилом і натрію фторидом). Досліджували певні показники метаболізму міокарду у інтактних щурів, при моделюванні доксорубіцинової кардіоміопатії, гострій фторидній інтоксикації фторурацилом і натрію фторидом, а також вплив на дані маркери пошкодження метаболізму міокарду яктону порівняно з мексикором.

**5.1. Дія похідних бурштинової кислоти на показники прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу та протеїнсинтезу в міокарді щурів при патологічних станах**

При розвитку доксорубіцинової кардіоміопатії і інтоксикації фторидами за даними порушень вмісту біохімічних показників прооксидатно-антиоксидантного гомеостазу та окисної модифікації білків можна ствержувати про кардіотоксичність цих лікарських засобів. Доксорубіцин, фторурацил, натрію фторид викликали пригнічення антиоксидантної системи і розвиток оксидативного стресу [13, 129].

Проведені нами дослідження показали, що на фоні доксорубіцинової кардіоміопатії спостерігалося пригнічення активності СОД і підвищення рівня маркерів окисної модифікації білка АФГ і КФГ в міокарді. Активність СОД зменьшується при введенні доксорубіцину в 2,3 рази, фторурацилу в 1,6 рази, натрію фториду на 36%. Рівень АФГ та КФГ під впливом доксорубіцину зростає в 2,6 та 2,5 рази, фторурацилу в 2,5 та 2,3 рази натрію фториду в 1,9 та 2 рази відповідно (таблиця 5.1, 5.2).

*Таблиця 5.1.*

Вплив яктону та мексикору на показники антиоксидантної системи, окисної модифікації білка, протеїнсинтеза в міокарді щурів при доксорубіциновій кардіоміопатії (М±m, n=7)

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Досліджувані показники** | **Інтактні тварини** | **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, мкмоль/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\*\* |

\*Р<0,05 порівняно з інтактними тваринами

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

*Таблиця 5.2.*

Вплив яктону на показники антиоксидантної системи, окисної модифікації білка, протеїнсинтеза в міокарді щурів при доксорубіциновій кардіоміопатії та фторидній інтоксикації (М±m, n=7)

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Досліджувані показники** | **Інтактні тварини** | **ФУР** | **НФ** | **Яктон**  **+**  **ФУР** | **НФ+яктон** |
| Активність СОД, у.е./мг/хв | 271,8±10,7 | 174,3±7,3\* | 200,1±4,3\*\* | 210,3±8,5\*\* | 248,4±3,7\*\* |
| Активність ГПР, мкмоль/мг/хв | 151,7±4,2 | 108,4±2,7\* | 121,2±3,3\*\* | 135,4±3,4\*\* | 146,9±2,35\*\* |
| Активність ГР, мкмоль/мг/хв | 20,1±0,65 | 11,2±0,4\* | 14,1±0,78\*\* | 19,1±0,3\*\* | 20,4±0,3\*\* |
| АФГ, у.е./г білка | 7,6±0,5 | 18,5±0,89\* | 14,5±0,73\*\* | 10,9±0,65\*\* | 9,3±0,33\*\* |
| КФГ, у.е./г білка | 11,7±0,63 | 27,1±0,98\* | 23,8±0,85\*\* | 19,8±0,58\*\* | 15,2±0,43\*\* |
| Білок-цт, міліграм/г | 110±2,5 | 80,2±1,3\* | 86,4±1,3\*\* | 105,3±2,1\*\* | 107,2±3,1\*\* |
| Білок-мх,  міліграм/г | 15,8±1,1 | 8,3±1,3\* | 10,1±1,25\*\* | 12,7±1,2\*\* | 12,8±2,3\*\* |
| Коефіцієнт білок/сечовина | 34,31 | 25,2\* | 29,1\* | 33,4\*\* | 32,8\*\* |

\*Р<0,05 порівняно з інтактними тваринами

\*\*Р<0,05 що до натрію фториду та фторурацилу

Спостерігалося також пониження активності глутатіонпероксидази і глутіонредуктази. Доксорубіцин понижував активність глутатіонпероксидази в 1,4 рази, 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 окисної модифікації білків при введенні в токсичних дозах доксорубіцину, фторурацилу, натрію фториду.

Доксорубіцин, фторурацил, натрію фторид викликали зміни показників вмісту білка в міокарді, які характеризувалися зниженням кількості цитоплазматичного і мітохондріального білка, зменшенням коефіцієнту білок/сечовина . Так доксорубіцин понижував вміст цитоплазматичного білка в 1,7 рази, мітохондріального білка в 1,9 рази, коефіцієнту білок/сечовина на на 2,7 рази. Фторурацил зменшував кількість цитоплазматичного білка на 27%, мітохондріального білка в 1,9 рази, коефіцієнту білок/сечовина на 26%.

Натрію фторид викликав падіння впливу цитоплазматичного білка на 21%, мітохондріального в 1,2 рази, коефіцієнту білок/сечовина на 15% .

Ці дані свідчать про пригнічення процесу синтезу білка. Яктон та мексикор мали значний антиоксидантний ефект, що виявлялося в підвищенні активності СОД, ГПР, ГР, зниженні маркерних показників окисної модифікації білків – АФГ і КФГ (таблиця 5.1, 5.2).

При доксорубіциновій кардіоміопатії яктон і мексикор підвищують активність СОД на 28% і 27%, активність ГПР на 20% і 18%, ГР в 1,9 та 1,8рази, вміст білка цитоплазми на 27% і 26%,вміст білка мітохондрій на 64% і 65%, коефіцієнт білок/сечовина на 47% і 48%, понижуючи вміст АФГ на 30% і 29%, КФГ– на 53% і 52%. Яктон і мексикор, порівняно з інтоксикацією доксорубіцином, підвищує вміст показників, які характеризують протеїнсинтез (вміст цитоплазматичного, мітохондріального білка, коефіцієнта білок/сечовина). Подібна спрямованість дії яктону спостерігалась при фторидній інтоксикації фторурацилом і натрію фторидом.

Таким чином, яктон, введений тваринам на фоні доксорубіцину, фторурацилу, натрію фториду, стимулював процеси адаптивного протеїнсинтезу, що свідчило про наявність у яктона репаративних властивостей,на фоні нормалізації прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу, тобто проявів оксидативного стресу.

Отримані результати дають підставу стверджувати про наявність у яктона кардіопротекторних, антиоксидантних, антиапоптичних властивостей в умовах введення доксорубіцина, фторурацила, натрія фторида.

Таким чином, при доксорубіциновій кардіоміопатії в міокарді щурів спостерігається пониження активності показників антиоксидантного захисту та протеїнсинтезу на фоні підвищення ліпідної пероксидації.

Яктон, введений при моделюванні доксорубіцинової кардіоміопатії та фторидної інтоксикації (фторурацилом, натрію фторидом), мав кардіопротективну дію відносно антиоксидантних ферментів, окисної модифікації білків, протеїнсинтезу в міокарді щурів.

Наступним етапом стало визначення впливу яктону порівняно з мексикором при доксорубіциновій кардіоміопатії та яктону при фторидній інтоксикації стосовно показників аденілової, креатинкіназної системи, активності ферменту дихального ланцюга-цитохром-с-оксидази [ 5, 6 ].

**5.2. Вплив похідних бурштинової кислоти на показники енергетичного обміну в міокарді щурів при патологічних станів**

При розвитку доксорубіцинової кардіоміопатії за даними порушеннями біохімічних показників можна стверджувати про розвиток гіпоксії. Основною енергетичною сполукою аеробних клітин тваринного походження є аденозинтрифосфат, в макроергічних зв’язках якого акумулюється хімічна енергія біологічного окислення. Процес синтезу АТФ, що спряжений з функціонуванням електронотранспортних дихальних ланцюгів мітохондрій, отримав назву окислювального фосфорилювання [36].

Нами встановлено, що при введенні щурам доксорубіцин викликає в міокарді щурів порушення процесів енергосинтезу, про що свідчить пониження рівня АТФ на 43% та збільшення вмісту АМФ вдвічі (табл. 5.3.). Вміст АДФ вірогідно не змінюється. Отримані дані свідчать про порушення процесів енергопродукції в міокарді щурів з доксорубіциновою інтоксикацією.

Паралельно понижується активність КФК в цитозолі вдвічі, в мітохондріях на 45% (рис. 5.1-5.2).

Відомо [140], що саме вміст аденілових нуклеотидів, а особливо АТФ визначає наявність енергосинтезу та енергодефіциту. Джерелом енергодефіциту тканини при патологічних станах вважають формування мітохондріальної дисфункції, можливе накопичення кальцію та окисну модифікацію білків. Механізми закриття\відкриття мітохондріальної пори діють у функціональній єдності, реалізуючи перетворення та посилення сигналів, що надходять при активуванні інозитолу-1,4,5-трифосфат-сприяючих рецепторів, опосередковуючи регуляцію зв’язку між функціональним відділом та енергетичними процесами клітини. Найбільш ранні та різкі зміни структури мембран клітин спостерігаються в мітохондріях – органелах, які реалізують споживання кисню в процесі клітинного дихання і окислювального фосфорилювання.

В процесах утворення енергії значна роль належить креатинфосфокіназній системі. Про інтенсивність переносу енергії від місць утворення до пунктів споживання як при патології, так і під впливом препаратів, свідчить активність креатинфосфокінази. Токсичний вплив доксорубіцину, фторурацилу, натрію фториду не тільки пригнічує процеси енергосинтезу, що супроводжується падінням вмісту АТФ та активності креатинфосфокінази, але також нагромадження токсичних продуктів вільнорадикальних реакцій, супроводжених цитолізом кардіоміоцитів, що зумовлює вихід органоспецифічних ферментів у кров. Саме тому при доксорубіциновій кардіоміопатії та фторидних інтоксикаціях в крові зростає активність ізоензиму креатинфосфокінази – МВ КФК.

При патологічних станах, в тому числі кардіоміопатії та гіпоксії, пригнічується електротранспортний ланцюг в ділянці цитохромів В-С, що поступово веде до пониження активності цитохром-С-оксидази, пригнічення надходження електронів від субстратної ділянки дихального ланцюга (як НАД-залежного, так і ФАД-залежного) і пониженню рівня АТФ [82, 83].

Підвищення концентрації АМФ супроводжується активацією протеїнкіназної системи і є також фактором, який руйнує мембрани клітини.

****

Рис. 5.1. Вплив яктону та мексикору на вміст аденілових нуклеотидів в міокарді щурів при доксорубіциновій кардіоміопатії

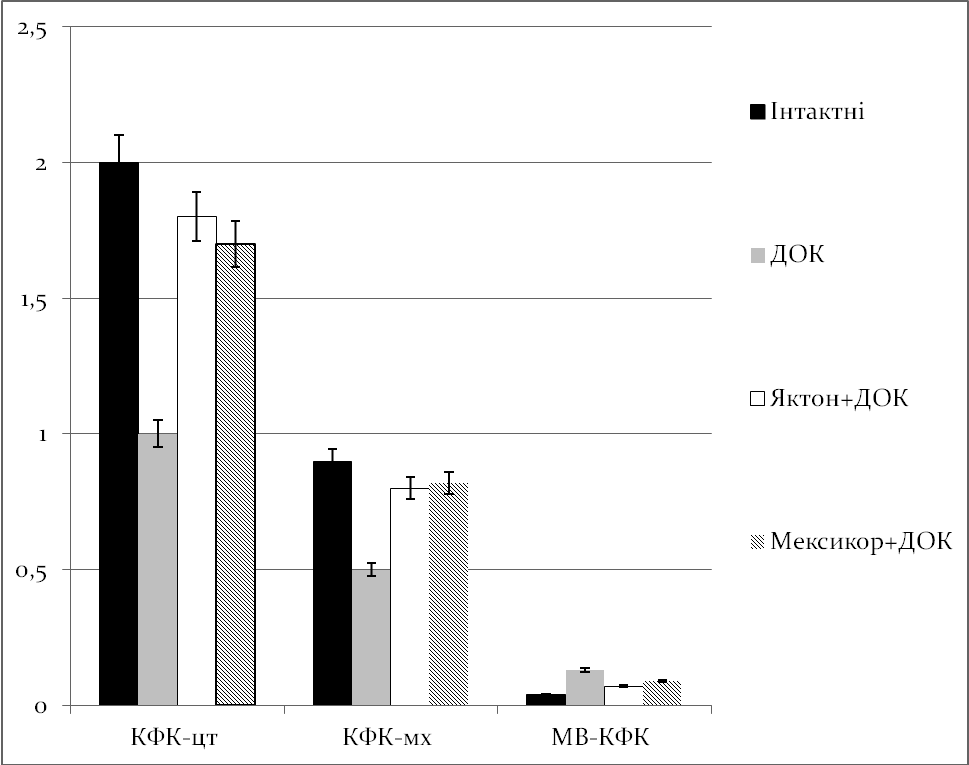


Рис. 5.2. Вплив яктону та мексикору на активність КФК в міокарді та ізоензиму КФК (МВ-КФК) в сироватці крові щурів при доксорубіциновій кардіоміопатії

В той же час в сироватці крові зростає активність серцевого ізоензиму (МВ КФК) в 3 рази, що свідчить про розвиток ішемії міокарду.

Порушення активності КФК в міокарді та підвищення активності сироваткової КФК свідчить про те, що при доксорубіциновій кардіоміопатії змінюються не лише процеси енергоутворення, але й енерготранспорту.

Отримані результати щодо порушень вмісту аденілових нуклеотидів та активності креатинфосфокінази синхронно свідчать про зміни енергозбереження та транспорту енергії, що не може не супроводжуватися змінами активності скоротливого апарату і бути основою розвитку серцевої недостатності.

Слід також зазначити про порушення активності ферментів дихального ланцюга при цій патології, про що свідчить падіння активності цитохром-С-оксидази в міокарді на 34%. Таким чином, при доксорубіциновій кардіоміопатії одночасно страждає продукція і транспорт енергії, а також активність ферментів дихального ланцюга.

*Таблиця 5.3.*

Вплив яктону та мексикору на показники енергетичного обміну в міокарді щурів при доксорубіциновій кардіоміопатії (М±m, n=7).

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Досліджувані показники | Інтактні тварини | ДОК | Яктон+ДОК | Мексикор+ДОК |
| АТФ мкм/г | 3,4±0,1 | 1,9±0,1\* | 2,8±0,11\*\* | 2,6±0,12\*\* |
| АДФ мкм/г | 0,611±0,04 | 0,52±0,05 | 0,54±0,04 | 0,55±0,05 |
| АМФ мкм/г | 0,15±0,01 | 0,3±0,05\* | 0,14±0,02\*\* | 0,13±0,01\*\* |
| КФК-цт мкм/мг/хв. | 2,0±0,04 | 1,0±0,02\* | 1,8±0,001\*\* | 1,7±0,02 |
| КФК-мх мкм/мг/хв | 0,9±0,06 | 0,5±0,01\* | 0,8±0,02\*\* | 0,82±0,03\*\* |
| МВ-КФК ммоль/л/г (сиров.) | 0,04±0,002 | 0,13±0,03\* | 0,07±0,003\*\* | 0,09±0,002\*\* |
| Цитохром-С-оксидаза мкм/мг/хв. | 6,2±0,1 | 4,1±0,03\* | 5,6±0,1\*\* | 5,5±0,08\*\* |

\*Р<0,05 порівняно з інтактними тваринами;

\*\*Р<0,05 порівняно з тваринами при ДОК

Яктон і мексикор стосовно вивчених показників мають односпрямовану нормалізуючe дію. Яктон і мексикор підвищують рівень АТФ на 47% та 42%(Р<0,05) відповідно, хоча вміст АТФ не досягає рівня показника, який спостерігався у інтактних тварин. Кількість АДФ при введенні обох препаратів не змінюється, в той час як вміст АМФ понижується при впливі яктону на 53%, мексикору на 56% (Р<0,05).

Разом з тим, можна стверджувати, що активність КФК як в цитоплазмі, так і в мітохондріях кардіоміоцитів та активність ізоензиму КФК в сироватці крові нормалізуються.

Це означає, що в міокарді сукцинатвмісні препарати відновлюють процеси енерготранспорту, понижують гіперферментемію в сироватці крові, що пояснює протиішемічну дію препаратів. Активність цитохром-С-оксидази в міокарді щурів на фоні застосування яктону і мексикорувірогідно підвищується відповідно на 37% та на 34%.

Під впливом похідних бурштинової кислоти створюються умови, коли процеси біологічного окиснення не порушені, антиоксидантні ферменти володіють достатньою активністю, вивільнена в ході реакцій біологічного окиснення енергія виділяється та витрачається економно на синтез макроергічних сполук, головною з яких є АТФ, менш значимою – креатинфосфат. Енергія, що концентрована в макроергічних зв’язках, легко та ефективно витрачається для потреб організму, в тому числі для реалізації нормальної скоротливості міокарду.

Підтримка звичайної необхідної для скорочення міокарду концентрації кальцію включає не тільки зв’язок кальцію зі специфічним білком кальмодуліном, але також АТФ-залежний активний транспорт, залежний від АТФ Na+-Ca2+обмін, транспорт в мітохондрії.

Відновлення рівня АТФ, активності КФК, цитохром-С-оксидази при доксорубіциновій кардіоміопатії і фторидних інтоксикаціях при дії яктону і мексикору пов’язано з одного боку з нормалізацією окисно-відновних процесів, а з другого – з інтенсифікацією вироблення АТФ малат-аспартатним човниковим механізмом.

Тобто, похідні бурштинової кислоти, яктон і мексикор, при доксорубіциновій кардіоміопатії не тільки збільшують продукцію енергії, поліпшують її транспорт, що стверджується збільшенням активності не тільки цитозольної, а також і мітохондріальної креатинфосфокінази, але мають активуючий вплив на компоненти дихального ланцюга. Зважуючи на субстратну роль сукцинату, можна пояснити, чому під впливом яктону і мексикору нормалізується активність дихального ланцюга.

Отримані результати щодо ефективності яктону та мексикору за їх впливом на показники енергетичного обміну при доксорубіциновій кардіоміопатії стверджують наявність у препаратів співставимих кардіопротекторних властивостей.

При дослідженні токсичної дії натрію фториду та фторурацилу нами встановлено, що вони викликають односпрямовані із впливом доксорубіцину зміни показників енергетичного обміну в міокарді щурів, а саме пониження показників синтезу енергії–аденілових нуклеотидів, а також активності ферментів, які беруть участь в переносі енергії та активності дихального ланцюга (таблиця 5.4). Яктон на фоні натрію фториду відновлює вміст АТФ на 38%, на фоні фторурацилу – на 36% (Р<0,05).

Активність креатинфосфокінази при інтоксикації натрію фторидом при введенні яктону в цитозолі зростає на 18%, в мітохондріях на 21%, в сироватці крові активність ізоензиму МВ КФК падає на 37%. В умовах інтоксикації фторурацилом встановлений також нормалізуючий вплив яктону щодо активності КФК в цитозолі на 54%, в мітохондріях на 34%, ізоензиму МВ КФК в сироватці крові на 50%.

При введенні яктону зростає також активність цитохром-С-оксидази при інтоксикації натрію фторидом на 15%, при впливі фторурацилу на 42%.

Незважаючи на те, що при інтоксикації натрію фторидом зафіксовані менш значні зміни показників енергетичного обміну, ніж при інтоксикації фторурацилом на фоні застосування фторурацилу яктон володіє більшою кардіопротекторною активністю стосовно показників енергетичного обміну.

*Таблиця 5.4.*

Вплив яктону на показники енергетичного обміну в міокарді щурів при інтоксикації фторурацилом.

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Досліджувані показники | Інтактні тварини | ФУР | Натрію фторид | Яктон+ ФУР | Яктон+натрію фторид |
| АТФ мкмоль/г | 3,4±0,1 | 2,0±0,11\* | 2,8±0,13 | 2,7±0,13\* | 3,0±0,11\*\* |
| АДФ мкмоль/г | 0,611±0,04 | 0,3±0,08\* | 0,5±0,06\* | 0,58±0,05\*\* | 0,6±0,05\*\* |
| АМФ мкмоль/г | 0,15±0,01 | 0,2±0,06\* | 0,18±0,01 | 0,17±0,03\*\* | 0,16±0,02\*\* |
| КФК-цт мкмоль/мг/хв. | 2,0±0,04 | 1,1±0,04\* | 1,6±0,05 | 1,7±0,04\*\* | 1,9±0,02\*\* |
| КФК-мх мкмоль/мг/хв | 0,9±0,06 | 0,55±0,02\* | 0,7±0,04\* | 0,74±0,03\*\* | 0,85±0,05\*\* |
| МВ-КФК ммоль/л/г(сиров.) | 0,04±0,002 | 0,12±0,04\* | 0,08±0,002\* | 0,06±0,003\*\* | 0,05±0,001\*\* |
| Цитохром-С-оксидаза мкм/мг/хв | 6,2±0,1 | 3,9±0,25 | 5,3±0,14\* | 5,4±0,18\*\* | 6,1±0,09\*\* |

**Примітка**:

\*Р<0,05 порівняно з інтактними тваринами;

\*\*Р<0,05 порівняно з тваринами при фторидній інтоксикації

При доксорубіциновій кардіоміопатії та фторидній інтоксикації в міокарді щурів порушуються процеси продукції, транспорту енергії, активності компонентів дихального ланцюга, про що свідчить пониження рівня аденілових нуклеотидів, активності креатинфосфокінази в цитозолі, мітохондріях та цитохром-с-оксидази в кардіоміоцитах, при підвищенні активності креатинфосфокінази в сироватці крові.

Яктон та мексикор співставимо відновлюють вміст аденілових нуклеотидів та активність цитохром-С-оксидази в кардіоміоцитах, активність креатинфосфокінази в цитозолі, мітохондріях міокарда та в сироватці крові щурів з доксорубіциновою кардіоміопатією.

Яктон має подібний нормалізуючий ефект щодо показників енергетичного обміну при фторидній інтоксикації. В зв'язку з тим, що забезпечення міокарду енергією вимагає участі гліколізу, глюконеогенезу, функціонування мітохондрій; надалі досліджувався вплив яктону, мексикору саме на ці показники.

**5.3. Дослідження енерготропної та мітопротекторної активності похідних бурштинової кислоти в міокарді щурів при доксорубіциновій кардіоміопатії і фторидній інтоксикації**

При доксорубіциновій кардіоміопатії та фторидних інтоксикаціях страждають альтернативні шляхи утворення енергії, такі як гліколіз (вміст пірувата, малата) та гліконеогенез (вміст глікогену, активність глюкозо-6-фосфатдегідрогенази).

Нами встановлено, що введення щурам одного доксорубіцину супроводжується порушеннями в серці показників системи гліколізу: вміст пірувату понижується на 44%, ізоцитрату на 38%, малату на 47%, що висвітлює зменшення продукції енергії в міокарді щурів при даній патології.

Крім того, падіння 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.

Малатдегідрогеназа є основним генератором коферментних форм НАД·Н2 для енергетичних процесів і синтезу АТФ [83]. Пригнічення активності ферментів циклу Кребса свідчить про порушення біоенергетичних та окиснювально-відновних процесів.

Відомо [131], що на фоні енергодефіциту зростає рівень кальцію при надходженні через потенціал-залежні кальцієві канали, що високоселективно регулюються аспартатом та глутаматом. Тому падіння рівня аспартату та глутамату як відображення дискоординації в циклі Кребса пов’язані також з енергодефіцитом [82].

Тому виявлене нами пониження активності НАД-залежної малатдегідрогенази на 31% на тлі доксорубіцинуможна також пов’язати з пригніченням активності малат-аспартатного шунта, що, згідно з даними літератури [80, 81], супроводжує патологічні процеси в кардіоміоцитах (ішемію, гіпоксію, кардіоміопатію), порушується вміст та співвідношення глутамату та аспартату, що також свідчить про зміни активності малатдегідрогенази.

Разом з пригніченням енергопродукуючої ролі гліколізу зростає вміст лактату на 67%, що обумовлює розвиток ацидозу на фоні доксорубіцинової кардіоміопатії. В умовах кардіоміопатії та інтоксикацій відбувається активація анаеробного гліколізу, внаслідок чого підвищується захоплення кардіоміоцитами глюкози з крові та її утворення при розщепленні глікогену.

Лактат накопичується в цитозолі, що поряд з гідролізом АТФ веде до закиснення внутрішньоклітинного середовища, перенавантаження клітин натрієм, кальцієм, порушує здібність кардіоміоцитів до розслаблення і скорочення. Використання залишків макроергічних фосфатів для підтримки трансмембранних градієнтів веде до ще більшого порушення скоротливої функції кардіоміоцитів. Надлишок іонів кальцію в цитозолі клітини активує фосфоліпази, веде до пошкодження мембрани кардіоміоцитів [51].

Відомо, що накопичення лактату, розвиток лактат-ацидозу грає значну роль в патогенезі гіпоксії та ішемії. Ацидоз пригнічує метаболічні реакції, іонний транспорт, посилює утворення активних форм кисню, інгібує НАД\НАДФ-залежний шлях окиснення, підвищує рівень відновлених форм піридиннуклеотидів, флавінів, веде до втрати клітиною здатності до окиснення енергетичних субстратів. Зростання кисневої недостатності в свою чергу веде до пригнічення електронно-транспортної функції дихального ланцюга, надалі дихання та окиснювального фосфорилювання. Енергетичний дефіцит запускає механізми, що ведуть до порушення метаболізму і функції кардіоміоцита, пониження рівня АТФ супроводжується активацією проеїнкіназної системи, веде до порушення мембрани кардіоміоциту. Пониження рівня АТФ разом з лактат-ацидозом порушує активність Na+/K+АТФ-ази, що керує енергозалежним іонним транспортом [105].

Встановлено також, що при доксорубіциновій кардіоміопатії також порушуються процеси глюконеогенезу та глікогенолізу, що доведено падінням вмісту глікогену в 4,7 рази та глюкозо-6-фосфату в 2,1 рази в кардіоміоцитах (таблиця5.5).

Отримані дані підтверджують відомості літератури щодо порушення процесів енергозабезпечення скоротливої функції міокарду при доксорубіциновій кардіоміопатії [210].

Таким чином, результати наших досліджень підтверджують, що при доксорубіциновій кардіоміопатії порушуються всі шляхи продукції енергії. Яктон та мексикор, що вводять разом з доксорубіцином, запобігають змінам вмісту пірувату, ізоцитрату, малату, що пояснює їх нормалізуючий вплив на процеси гліколізу.

Субстратна роль бурштинової кислоти пояснює вплив сукцинатвмісних сполук на компоненти циклу Кребса та малат-аспартатний шунт, що ствердженопоказаною нами нормалізацією при введенні сукцинатвмісних сполук рівня малату, ізоцитрату та активності малатдегідрогенази [163].

Пониження вмісту лактату висвітлює пригнічення ацидозу, який може супроводжувати доксорубіцинову кардіоміопатію. Тобто, сукцинатвмісні засоби – яктон і мексикор, які вводять разом з доксорубіцином, запобігають змінам показників метаболізму кардіоміоцитів (гліколізу, глюконеогенезу, глікогенолізу, активності малат-аспартатного шунта) і таким чином попереджають розвиток кардіотоксичності антрациклінових антибіотиків.

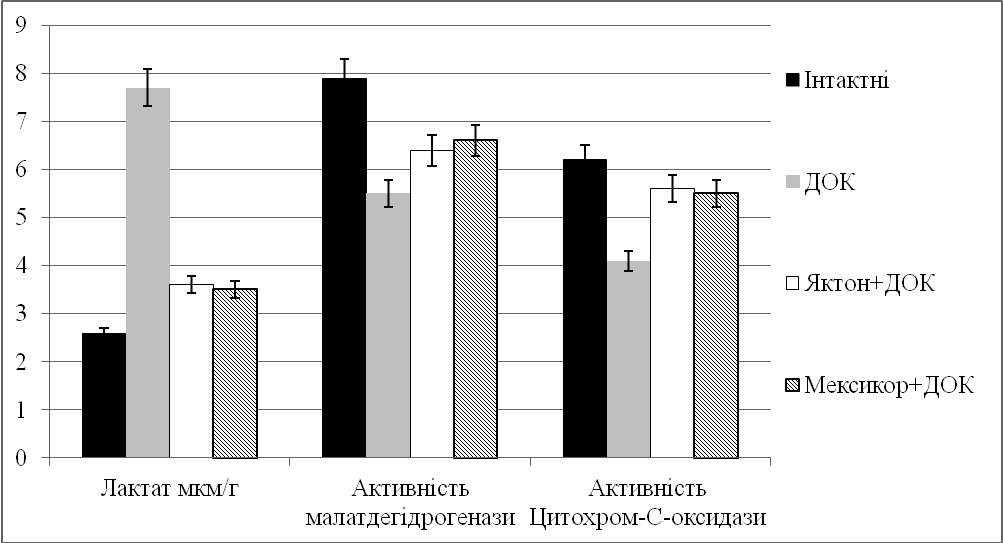


Рис. 5.3. Вплив яктону та мексикору на показники енергетичного обміну в міокарді щурів при доксорубіциновій кардіоміопатії.

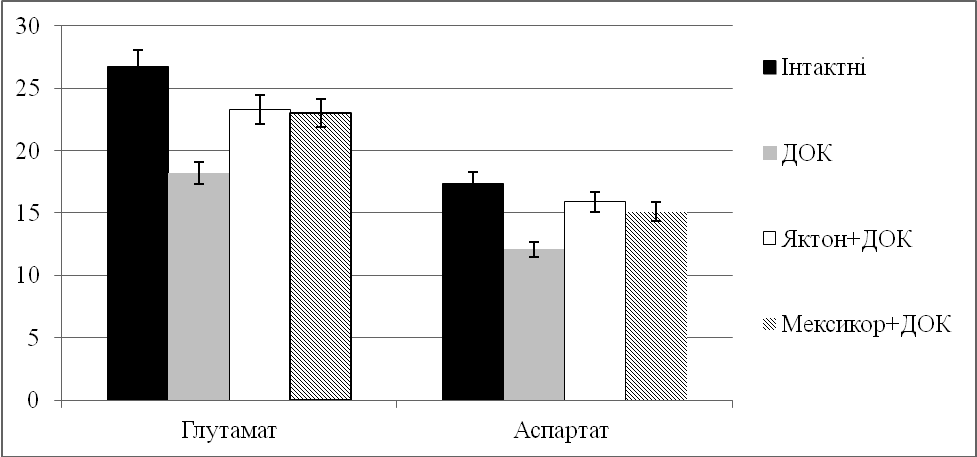


Рис. 5.4. Вплив яктону та мексикору на вміст глутамату та аспартату в міокарді щурів при доксорубіциновій кардіоміопатії.

Таким чином, проведене нами дослідження показало, що в міокарді щурів при доксорубіциновій кардіоміопатії понижується вміст пірувату, ізоцитрату, малату, глікогену, глюкозо-6-фосфату, активність малатдегідрогенази та підвищується рівень лактату, що свідчить про порушення процесів гліколізу, глюконеогенезу, глікогенолізу, енергетичної функції мітохондрій.

Сукцинатвмісні сполуки – яктон і мексикор, при сумісному введенні з доксорубіцином запобігають порушенням в кардіоміоцитах показників гліколізу, глюконеогенезу, глікогенолізу, циклу Кребса, активності малат-аспартатного шунта, тобто маркерів кардіотоксичності антрациклінів.

Таблиця 5.5.

Вплив яктону та мексикору на показники гліколізу, глюконеогенезу, енергетичного забезпечення мітохондрій в міокарді щурів при доксорубіциновій кардіоміопатії.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Досліджувані показники | Інтактні тварини | Доксорубіцинова кардіоміопатія | Яктон+ДОК | Мексикор+ДОК |
| Піруват мкмоль/г | 0,16±0,03 | 0,09±0,005\* | 0,14±0,05\*\* | 0,13±0,04\*\* |
| Ізоцитрат мкмоль/г | 0,61±0,04 | 0,38±0,02\* | 0,53±0,04\*\* | 0,55±0,06\*\* |
| Малат мкмоль/г | 0,77±0,023 | 0,41±0,01\* | 0,65±0,03\*\* | 0,64±0,02\*\* |
| Лактат мкмоль/г | 2,58±0,21 | 7,7±0,1\* | 3,6±0,01\*\* | 3,5±0,02\*\* |
| Активність малатдегідрогенази мкмоль/г/хв | 7,9±0,07 | 5,5±0,03\* | 6,4±0,02\*\* | 6,6±0,05\*\* |
| Глюкоза-6-фосфат мкмоль/г | 0,85±0,05 | 0,4±0,04\* | 0,7±0,03\*\* | 0,69±0,04\*\* |
| Глікоген мг/г | 10,2±0,8 | 2,2±0,02\* | 4,1±0,01\*\* | 4,2±0,03\*\* |
| Глутамат мкмоль/г | 26,7±0,2 | 18,2±0,11\* | 23,3±0,3\*\* | 23,0±0,15\*\* |
| Аспартат мкмоль/г | 17,4±0,15 | 12,1±0,12\* | 15,9±0,1\*\* | 15,1±0,12\*\* |

\* Р<0,05 порівняно з інтактними тваринами;

\*\* Р<0,05 порівняно з тваринами при доксорубіциновій кардіоміопатії.

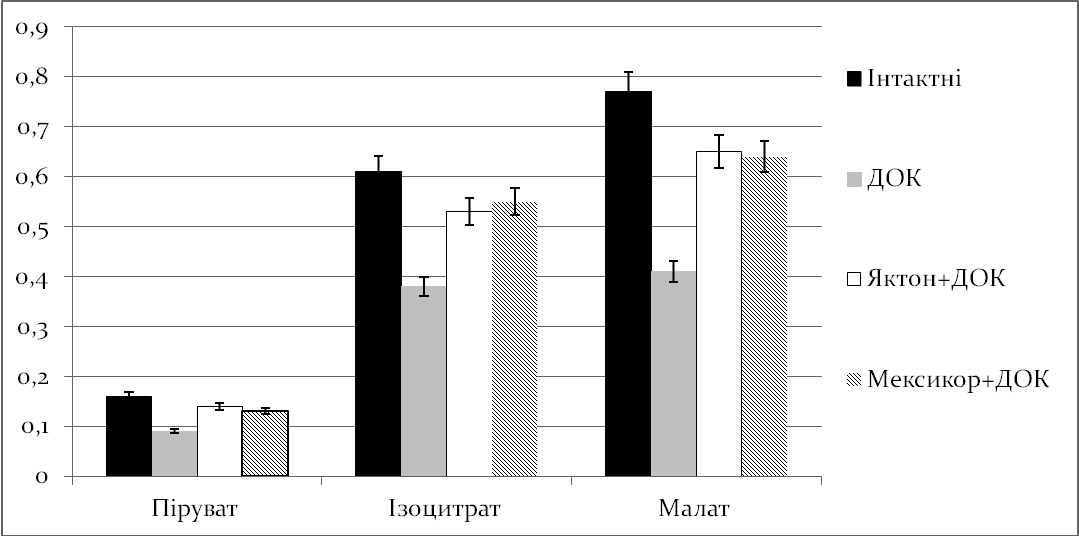


Рис. 5.5. Вплив яктону та мексикору на показники гліколізу в міокарді щурів при доксорубіциновій кардіоміопатії

Фторурацил і натрію фторид понижують в міокарді вміст показників гліколізу (пірувату, ізоцитрату), підвищують маркери ацидозу (лактату), викликають дискоординацію в циклі Кребса, гальмують компенсаторні шляхи енергії. Разом з тим, фторурацил і натрію фторид гальмують малат-аспартатний шунт, що проявляється порушенням активності малатдегідрогенази та рівнів малату, аспартату і глутамату.

Яктон та мексикор, як і при доксорубіциновій кардіоміопатії, так і при фторидній інтоксикації уповільнюють гальмування активності малат-аспартатного шунта, про що свідчить підвищення активності малатдегідрогенази, збільшення вмісту малату, аспартату, глутамату (див. табл. 5.5, 5.6).

Вказані препарати понижують вміст лактату і тому запобігають розвитку ацидозу.В зв’язку з тим, що в основі розвитку серцево-судинних захворювань лежать зміни активності та компонентів системи метаболізму і транспорту оксиду азоту [28], нами досліджено вплив похідних бурштинової кислоти на показники даної системи при доксорубіциновій кардіоміопатії та фторидній інтоксикації (таблиця 5.5, 5.6), що було встановлено в наступному підрозділі.

*Таблиця 5.6.*

Вплив яктону на показники гліколізу, глюконеогенезу, енергетичного забезпечення мітохондрій в міокарді щурів при фторидній інтоксикації

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Досліджувані показники | Інтактні тварини | ФУР | НФ | Яктон+ФУР | Яктон+НФ |
| Піруват мкм/г | 0,16±0,03 | 0,1±0,03\* | 0,13±0,02\* | 0,15±0,02\*\* | 0,17±0,04\*\* |
| Ізоцитрат мкм/г | 0,61±0,04 | 0,4±0,03\* | 0,52±0,03\* | 0,51±0,04\*\* | 0,59±0,03\*\* |
| Малат мкм/г | 0,77±0,023 | 0,46±0,015\* | 0,63±0,01\* | 0,63±0,01\*\* | 0,7±0,04\*\* |
| Лактат мкм/г | 2,58±0,21 | 7,9±0,18\* | 5,5±0,18\* | 3,5±0,15\*\* | 3,1±0,16\*\* |
| Активність малатдегідрогенази мкм/г/хв | 7,9±0,07 | 5,9±0,02\* | 6,3±0,04 | 6,9±0,04\*\* | 7,5±0,07\*\* |
| Глюкоза-6-фосфат мкм/г | 0,85±0,05 | 0,41±0,05\* | 0,68±0,04\* | 0,6±0,03\*\* | 0,74±0,07\*\* |
| Глікоген мг/г | 10,2±0,8 | 2,5±0,13\* | 4,2±0,11\* | 7,4±0,12\*\* | 8,7±0,13\*\* |
| Глутамат мкм/г | 26,7±0,2 | 20,1±0,12\* | 29,4±0,14\* | 26,1±0,14\*\* | 26,6±0,11\*\* |
| Аспартат мкм/г | 17,4±0,15 | 13,0±0,14\* | 15,3±0,11\* | 16,3±0,12\*\* | 17,4±0,13\*\* |

продовження таблиці 5.6.

\* Р<0,05 порівняно з інтактними тваринами;

\*\* Р<0,05 порівняно з тваринами при отруєнні фторидами.

Як було зазначено вище, розвиток оксидативного стресу при введенні доксорубіцину і фторидів (фторурацил, натрію фторид) веде до пошкодження клітин цими ксенобіотиками. Також були виявлені глибокі порушення біохімічних та біофізичних властивостей мембран мітохондрій в умовах активації перекисного окиснення ліпідів. Показано, що пошкодження ліпідного матриксу мітохондріальних мембран внаслідок активації ліпідопероксидації супроводжуються глибокими порушеннями каталітичних активностей інтегрованих в ліпідний бішар мітохондрій ферментних комплексів біологічного окиснення та фосфорилювання – головного джерела енергії для більшості життєво важливих потреб клітин аеробних організмів.

Ці дані збігаються з проведеними нами дослідами, в яких було показано, що хімічне пошкодження гепатоцитів з розвитком оксидативного стресу внаслідок накопичення АФК призводить до глибоких порушень біоенергетичних процесів в мітохондріях, пошкодженню АТФ-синтазного комплексу внутрішніх, «спряжених» мембран та відкриттю спеціальних мембранних пор, що пропускають цитохром-с-оксидазу та інші метаболіти, що є життєво важливими для регуляції найважливіших функцій та цілісності клітини [160]. Окисне пошкодження білків веде до змін редокс-потенціалу мітохондріальної мембрани, дисфункції каскаду дихального ланцюга, розвитку мітохондріальної дисфункції, яка пов’язана з відкриттям мітохондріальної пори. Накопичена велика кількість даних щодо головної ролі мітохондрій у запуску внутрішньоклітинної послідовності біохімічних реакцій, які реалізують зовнішній, рецептор-незалежний шлях апоптозу. Припускають, що саме цей шлях включається в умовах пошкоджуючих факторів різного роду, зокрема, при надлишковому накопиченні вільних радикалів. Було показано, що в перші години апоптозу відбувається падіння мембранного потенціалу на мітохондріальній мембрані. Можливо, зниження мембранного потенціалу зумовлено індукцією неспецифічної проникності мітохондріальної мембрани в зв’язку з відкриттям пори у внутрішній мембрані мітохондрій. Це призводить до набрякання органел, розриву зовнішньої мембрани та вивільненню з міжмембранного простору цитохрому-С. В результаті, цитохром с поєднується з білком APAF-1, dATP та прокаспазою-9. Як наслідок – утворення «апоптосомного комплексу», в результаті чого активується каспаза-9, яка, в свою чергу, активує каспазу-3, якій належить ключова роль в реалізації біохімічних механізмів впорядкованого розбору клітинних структур при апоптозі [36]. Розкриття пор на мітохондріальній мембрані стимулюють різноманітні біохімічні фактори та взаємодії. За результатами деяких досліджень, до складу мітохондріальної пори входять як білки внутрішньої мембрани, зокрема аденіловий нуклеотидний транслокатор, так і білки зовнішньої мембрани, білок аніонного каналу, що працює в місцях контактів зовнішньої та внутрішньої мембран та утворює канал, через який проходять молекули розміром порядку 1,5kD. Внаслідок розкриття гігантської пори розчинні білки міжмембранного простору потрапляють до цитоплазми. Розрив зовнішньої мембрани мітохондрій, як і відкриття пор, зумовлено збільшенням об’єму мітохондріального матриксу внаслідок порушення електролітного балансу на мітохондріальних мембранах, входу в матрикс води, що проявляється феноменом набрякання органел. В якості альтернативного шляху виходу апоптогенних білків з міжмембранного простору мітохондрій можливо утворення білкового каналу у зовнішній мітохондріальній мембрані [36].

Відкриття пор здійснюється за рахунок окиснення тіольних груп цистеїн-залежної ділянки білка внутрішньої мембрани мітохондрій (АТФ/АДФ антипортеру), що перетворює його на проникний неспецифічний канал – пору. В умовах впливу доксорубіцину та фторурацилу спостерігається відкриття мітохондріальної пори та пониження мембранного потенціалу заряду мітохондрій, виділених з кардіоміоцитів.

Саме збереження бар’єрноїфункції мітохондріальних мембран сприяє ефективній енергопродукції. Іонні канали є інтегральними білками мембран, які утворюють пори, що дозволяють проходити специфічним іонам за допомогою пасивної дифузії. Порушення проникності мітохондріальних мембран внаслідок відкриття пор значно пригнічує синтез макроергів. Головними проявами мітохондріальної дисфункції є пониження рівня АТФ, продукція мітохондріями активним форм кисню, інтенсифікація окисної модифікації білків. Порушення внутрішньої мембрани мітохондрій з відкриттям мітохондріальнихпор прогнозує властивості матриксних білків, деякі з яких можуть прогнозувати загибель кардіоміоциту.

Із даних, наведених на ( рис. 5.6, 5.7) видно, що яктон в умовах введення доксорубіцину та при фторидній інтоксикації показав високу здатність запобігат відкриттю мітохондріальної пори, підвищуючи циклоспорин-А-чутливе поглинання на 56-54% та мембранний потенціал заряду мітохондрій на 60-58%. Завдяки зменшенню явищ мітохондріальної дисфункції, яктон реалізував метаболітотропні властивості стосовно покращення окислювального та енергетичного метаболізму міокарду.

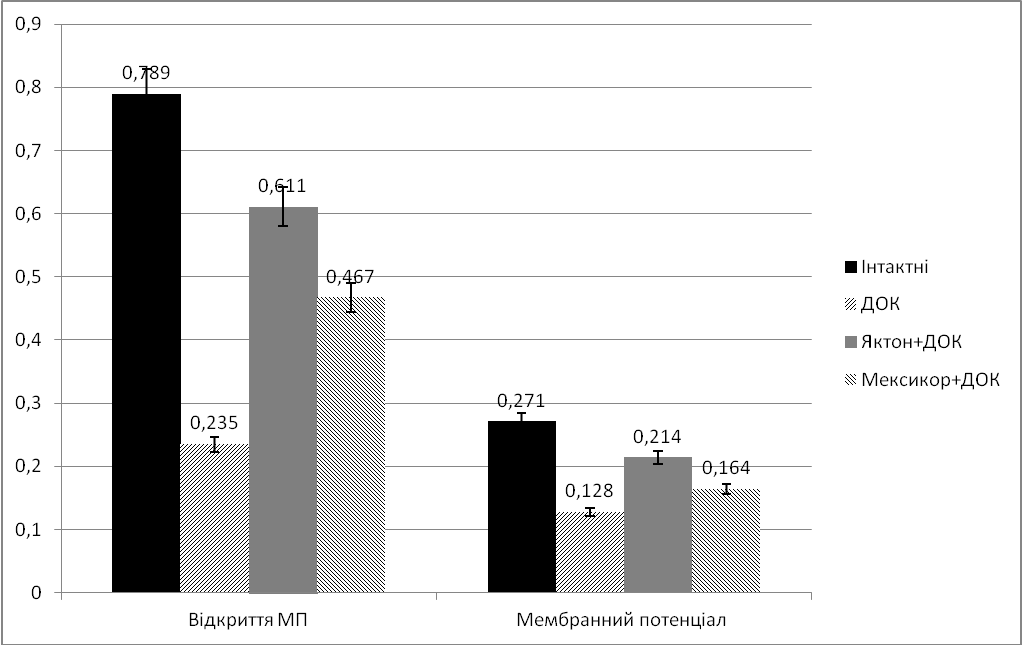


Рис. 5.6. Вплив яктону та мексикору на оптичну щільність мітохондрій та мембранний потенціал при доксорубіциновій кардіоміопатії

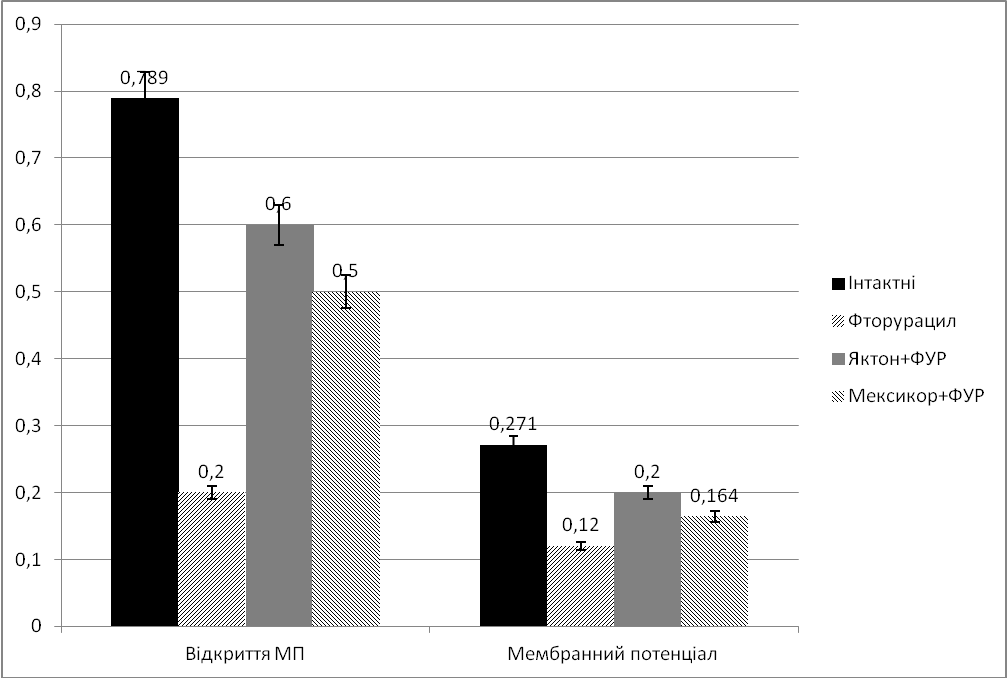


Рис. 5.7. Вплив яктону та мексикору на оптичну щільність мітохондрій та мембранний потенціал при отруєнні фторурацилом

**5.4. Дія похідних бурштинової кислоти на показники метаболізму NO та тіол-дисульфідної системи в міокарді щурів придоксорубіциній кардіоміопатії та фторидній інтоксикації**

Оксид азоту виконує роль фізіологічного месенджера, а в деяких умовах цитотоксичної ефекторної молекули. Її утворення з амінокислоти L-аргініну відбувається під контролем ферменту NO-синтази в присутності НАДФ·Н, кальмодуліна й інших факторів, що утворюють у сукупності L-аргінін-NO-систему. При доксорубіциновій кардіоміопатії підвищується вміст метаболітів оксиду азоту (нітритів, нітратів).

Встановлено, що оксид азоту (NO) функціонує як сигнальна молекула та ключовий регуляторний елемент в серцево-судинній системі, забезпечуючи розширення судин та регуляцію артеріального тиску; бере участь в передачі сигналів в центральній та периферичній нервовій системі, в процесах міжклітинної взаємодії, є регулятором багатьох функцій в імунній системі. В останні роки показана важлива роль оксиду азоту як при запуску, так і при розвитку апоптозу. Висока хімічна та, відповідно, біологічна активність NOпов’язана як з вільнорадикальною природою молекули, так і з утворенням з NOактивних продуктів та інтермедіатів, головними з яких є нітрозоній, нітроксил та пероксинітрит [36].

Нами встановлено, що при доксорубіциновій кардіоміопатії і інтоксикації фторидами за отриманими біохімічними показниками, які характеризують синтез, метаболізм та транспорт оксиду азоту, можна стверджувати про зміни, які обумовлюють розвиток кардіо- та системної доксорубіцинової кардіоміопатії, інтоксикації фторурацилом, натрієм фторидом. Спостерігалося пригнічення процесів синтезу оксиду азоту, внаслідок зменшення активності NO-синтази.

Нами встановлено, що при доксорубіциновій кардіоміопатії активність ферменту NO-синтази вірогідно понижувалася на 55%, при інтоксикаціії фторурацилом на 41%, при інтоксикації натрію фторидом на 29%. Відмічено зниження продукції стабільних метаболітів оксиду азоту – нітратів на тлі вираженого дефіциту синтезу L-аргініну. При доксорубіциновій кардіоміопатії відмічалося 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 тіовміщуючих амінокислот і сумарної кількості відновлених тіолів білкових молекул. При доксорубіциновій кардіоміопатії рівень цистеіну понижувався на 52%, метіоніну на 36%, загальних відновлених тіогруп в 1,8 рази.

За даними літератури, активність загальноїNO-синтази корелює з вмістом внутрішньоклітинного кальцію, вона грає провідну роль в забезпеченні базисного рівня оксиду азоту [13]. NO-синтаза регулює швидкість окиснювальних процесів, активацію компенсаторних шунтів енергії, експресію протективних процесів. Компоненти тіол-дисульфідної системи забезпечують депонування і транспорт оксиду азоту, підвищують його біодоступність і попереджують утворення токсичного пероксинітриту. При доксорубіциновій кардіоміопатії та фторидних інтоксикаціях визначали порушення показників тіол-дисульфідної системі.

Із даних, наведених у таблиці 5.7, видно, що на фоні інтоксикації фторурацилом спостерігалося падіння рівня цистеіну на 33%, метіоніну на 27%, загальних відновлених тіогруп на 34%. В умовах інтоксикації натрію фторидом констатували пониження вмісту цистеіну на 20%, метіоніну на 21%, загальних відновлених тіогруп на 22%.

Загальновідомо, що NO є нестабільним, короткоживучим радикалом, і для його стабілізації та подальшого транспортування передбачені такі механізми, як утворення з тіовміщуючими низькомолекулярними сполуками (глутатіон, цистеїн, метіонин) стійких тіонітрозольних комплексів [139].

Відомо, що порушення цілісності ендотелію судин під впливом доксорубіцину супроводжуються змінами ендотелійрелаксуючого фактору (оксиду азоту) [28]. Зменшення рівня оксиду азоту при дії антрациклінових антибіотиків може відбуватися внаслідок пригнічення синтезу NO або прискорення інактивації цієї сполуки.

Дані процеси реалізуються в результаті порушення конверсії субстрату L-аргініну в оксид азоту [21], або пригнічення активності NO синтезуючого ферменту (NO-синтази) , пов'язані з активацією перекисного окиснення ліпідів або вільнорадикальних процесів [51]. Відомо, що лігандом NO-синтази є NO [28], активність ферменту змінюється узгоджено з вмістом тіолових сполук (цистеїну, метіоніну), відновлених тіолових груп. Низькомолекулярні тіоли здібні витісняти NO з високомолекулярних S-нітрозотіолів і під час цих реакцій NO здатний переноситися до гуанілатциклази та інших мішеней [28].

NO регулює збудливість нервових клітин внаслідок S нітрозування в складі білків [194]. Тому при патологічних станах, таких як моделювання доксорубіцинової та фторидної кардіоміопатії, можна очикувати координовані зміни активності NO-синтази, тіолових сполук, відновлених тіолових груп та нітрозильованих метаболітів.

В практичній стоматології широко застосовують фторвміщуючу сполуку – натрію фторид, який при попаданні в організм в значних дозах може також мати негативний вплив на міокард, в першу чергу, внаслідок блокади гліколізу [144]. Рівень нітротирозину підвищується при доксорубіциновій кардіоміопатії в 2,6 рази, при інтоксикації фторурацилом в 2,3 рази, при інтоксикації натрію фторидом в 2,1 рази.

В умовах дефіциту тіольних сполук (оксидативний стрес, ішемія, інтоксикації, печінкова недостатність тощо) порушується транспорт NO, оскільки ця фізіологічно активна речовина метаболізується супероксидрадикалом і гідроксилрадикалом з перетворенням на цитотоксичний продукт – пероксинітрит. При цьому спостерігається посилення ішемічного пошкодження кардіоміоцитів, інтенсифікація оксидативного і нітрозуючого стресу. Рівень тіолів регулюється ферментом глутатіонредуктазою [13].

Нами встановлено, що введення яктону при доксорубіциновій і фторидній кардіоміопатії сприяє відновленню деякою мірою активності NO-синтази і рівня L-аргініну, а також захисній дії відносно транспорту NO за рахунок збереження відновлених тіолів (таблиця 5.7). Так, було встановлено, що яктон при доксорубіциновій і фторидній кардіоміопатії підвищував рівень відновлених тіолових груп, як в результаті прямої антиоксидантної дії, так і внаслідок підвищення активності антиоксидантних ферментів. Крім того, можна припустити, що яктон сам може переносити NO, утворюючи з ним стабільні тіонітрозильні комплекси, яктон запобігає також перетворенню NO під дією вільних радикалів кисню.

Тобто, отримані дані вказуютьна захисну роль яктону при доксорубіциновій і фторидній кардіоміопатіях (фторурацилом та натрію фторидом) щодо синтезу, метаболізму і транспорту оксиду азоту в міокарді щурів.

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Примітка:**  \* р<0,05 при порівнянні впливу доксорубіцину, фторурацилу, натрію фториду з інтактними тваринами  \*\* Р< 0,05 при порівнянні впливу яктону на ефект доксорубіцину, фторурацилу, натрію фториду | Нітротирозин нмоль/г | Загальні відновлені SH-групи,мкм/г | Цистеїн, мкм/г | Метіонін, мкм/г | L-аргінін,мкм/г | Активність NO-синтази,  мкм/мг/хв | **Досліджувані показники** | *Таблиця 5.7*  Вплив яктону на показники синтезу, метаболізму і транспорту NO в міокарді щурів при внутрішньоочеревинному введенні щурам в умовах доксорубіцинової і кардіоміопатії і фторидної інтоксикації (M±m) |
| 17,2±0,7 | 151,3±6,2 | 2,1±0,06 | 5,2±0,11 | 10,0±0,7 | 34,3±1,2 | **Інтактні тварини** |
| 45,0±4,1\* | 80,1±3,4\* | 1,0±0,08\* | 3,3±0,08\* | 5,2±0,3\* | 15,2±0,9\* | **ДОК** |
| 40,2±3,8\* | 100,7±5,28\* | 1,4±0,03\* | 3,8±0,04\* | 7,3±0,2\* | 20,1±0,4\* | **ФУР** |
| 36,1±3,3\* | 118±3,4\* | 1,67±0,08\* | 4,1±0,03\* | 7,8±0,3\* | 24,2±0,6\* | **НФ** |
| 28±2,4\*\* | 128±3,1\*\* | 1,8±0,03\*\* | 4,6±0,07\*\* | 8,1±0,25\*\* | 25,2±0,5\*\* | **ДОК+яктон** |
| 26±2,2\*\* | 135,1±6,2\*\* | 1,9±0,04\*\* | 5,1±0,03\*\* | 10,0±0,4\*\* | 27,0±0,5\*\* | **ФУР+яктон** |
| 25±2,4\*\* | 145±3,5\*\* | 2,2±0,03\*\* | 5,0±0,12\*\* | 9,1±0,2\*\* | 31,2±1,7\*\* | **НФ+яктон** |

У нелікованих щурів з моделюванням доксорубіцинової кардіоміопатії та інтоксикації фторурацилом і натрію фторидом в міокарді спостерігається пониження активності NO-синтази, рівня L-аргініну, цистеїну, метіоніну, загальних відновлених тіогруп, підвищення вмісту нітротирозину.

Яктон, введений внутрішньоочеревинно щурам до моделювання доксорубіцинової кардіоміопатії та фторидних інтоксикацій (фторурацилом та натрію фторидом), проявляв протективний ефект щодо показників синтезу, транспорту та метаболізму оксиду азоту, що пов’язано також з його сприятливим впливом на прооксидантно-антиоксидантний гомеостаз, на енергетичний обмін, запобіганням розвитку оксидативного стресу.

Результати даного розділу опубліковані в наступних роботах:

1. Чекман І. С. Біохімічні моделі оцінки кардіопротекторної дії біологічно активних сполук. / І. С. Чекман, Н. О. Горчакова, В. Ю. Дяченко, О. О. Максимчук // Актуальні проблеми сучасної медицини. Вісник Укр.мед.стомат.академії. – 2009. – Т. 9, Вип.2. – С.134 – 136.
2. Максимчук О. О. Вплив яктону на показники метаболізму NO в міокарді щурів при доксорубіциновій кардіоміопатії / О. О. Максимчук, І. С. Чекман, Н. О. Горчакова [та ін.] // Укр.науково-медичний мед.журнал. – 2010. – № 3-4. – С.38 – 41.
3. Чекман І.С. Вплив яктону на показники прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу та протеїнсинтезу у щурів при фторидній інтоксикації / І .С. Чекман, О. О. Максимчук, Н .О. Горчакова [та ін.] // Наук. вісник Національного медичного університету. – 2011. – № 1. – С. 49 – 54.
4. 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 // Запорізький мед.журнал. – 2015. – № 2. – С. 25 – 27.
5. 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 // Запорізький мед. журнал. – 2015. – №4. – С. 25 – 27.
6. 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.
7. Пат. 32470 Україна. Застосування яктону як антиоксиданту. Автори: Максимчук О. О., Горчакова Н. О., Чекман І. С., Олійник С. А. Заявник – Національний медичний університет імені О. О. Богомольця. – заяв. 20.02.2008; опубл. 12.05.2008, Бюл. № 9.
8. Чекман И. С. 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 РОС. НАЦ. КОНГР. «Человек и лекарство». (М. 14 -18 апреля 2008 г.). – М., 2008. – С. 726 – 727.
9. Чекман И. С. 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 РОС. НАЦ. КОНГР. «Человек и лекарство». (М. 6-10 апреля 2009 г.). – М., 2009. – С. 764.
10. Горчакова Н. А. 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 РОС. НАЦ. КОНГР. «Человек и лекарство». (М. 12-16 апреля 2010 г.). – М., 2010. – С. 598 – 599.
11. Чекман І. С. Експериментальне обґрунтування застосування яктону для корекції мітохондріальної дисфункції в умовах доксорубіцинової кардіоміопатії / І. С. Чекман, Н. О. Горчакова, І. Ф. Бєленічев, О. О. Максимчук, С. В. Павлов // Доповіді Національної академії наук України.– 2010.– № 5. – С. 193-198.
12. Горчакова Н.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 Нац. академії наук України.– 2011.– № 4.– С. 177-181.
13. Максимчук О. О. Вплив яктону на показники енергетичного обміну та активність протеїнситезу у міокарді щурів при фторидній інтоксикації. / О. О. Максимчук, І С. Чекман // Наук.практ.конф. «Актуальні питання безпечного застосування ліків», 17-18 жовтня 2013 року. – Тернопіль: укр.мед.клініка, 2013р. – С.43 – 44.
14. Максимчук О. О. Вплив яктону на показники енергетичного обміну та активність протеїнситезу у міокарді щурів при фторидній інтоксикації. / О. О. Максимчук, І. С. Чекман // Наук. практ. конф. «Актуальні питання безпечного застосування ліків», 17-18 жовтня 2013 року. – Тернопіль: укр. мед. клініка, 2013р. – С. 43 – 44.
15. Горчакова Н. 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. Мат. VIIІ Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнародною участю. – Вінниця, 2015.– С. 102-104.

**розділ 6.**

**квантово-хімічні механізми кардіопротекторної дії бурштинової кислоти**

У фармації застосовується сольова (катіонна, протонована) форма ДМЕБК, хоча в водних розчинах, напевне, присутні всі форми та конформації, якщо взяти до уваги те, що бурштинова кислота є досить слабкою кислотою, а ДМЕБК, судячи по силі відповідних амінокислот, ‑ досить слабкою основою. Це, зрозуміло, сприяє високому ступеню гідролізу для компонентів вказаної лікарської форми. Однак при певних умовах і протонована ДМЕБК (ПДМЕБК) має проявляти фармакологічну дію, хоча б завдяки наявності фармакофорних груп (СО2 та [-NH(CH3)2]+ )[6].

Загальний вигляд ДМЕБК і ПДМЕБК наведено на рисунках 6.1 та 6.2. Видно, що за винятком однієї з метильних груп фрагменту -NH(CH3)2]+, ПДМЕБК має майже лінійну будову (що пояснюється відштовхуванням позитивно зарядженої групи [-NH(CH3)2]+ та інших фрагментів молекули).

|  |  |
| --- | --- |
|  |  |
| Рис. 6.1. Загальний вигляд ДМЕБК | Рис. 6.2. Загальний вигляд ПДМЕБК |

Дані про просторову будову ДМЕБК та ПДМЕБК наведено в таблиці 6.1. Нумерація атомів відповідає рисункам 6.1та 6.2.

*Таблиця 6.1.*

**Довжини зв’язків та валентні кути в ДМЕБК та ПДМЕБК**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Атоми | | | ПДМЕБК | | | | ДМЕБК | | | |
| Довжини зв’язків, Å | | | Кут, º | Довжини зв’язків, Å | | | Кут, º |
| **А1** | **А2** | **А3** | **А1-А2** | **А1-А3** | **А2-А3** | **А2-А1-А3** | **А1-А2** | **А1-А3** | **А2-А3** | **А2-А1-А3** |
| O2 | C1 | C3 | 1,2125 | 1,5162 | 2,453 | 127,69 | 1,2116 | 1,5148 | 2,4496 | 127,6 |
| C1 | O2 | O13 | 1,2125 | 1,3494 | 2,116 | 111,25 | 1,2116 | 1,3534 | 2,1147 | 110,9 |
| C3 | O2 | C4 | 1,5162 | 1,5194 | 2,1142 | 88,29 | 1,5148 | 1,521 | 2,5401 | 113,6 |
| C5 | C4 | O6 | 1,5056 | 1,2097 | 2,4745 | 131,06 | 1,515 | 1,2156 | 2,4497 | 127,2 |
| C5 | C4 | O7 | 1,5056 | 1,3841 | 2,3931 | 111,75 | 1,515 | 1,3602 | 2,3954 | 112,7 |
| C5 | O6 | O7 | 1,2097 | 1,3841 | 2,2156 | 117,18 | 1,2156 | 1,3602 | 2,2322 | 120 |
| O7 | C5 | C8 | 1,3841 | 1,4162 | 2,4027 | 118,18 | 1,3602 | 1,4311 | 2,3998 | 118,5 |
| C8 | O7 | C9 | 1,4162 | 1,5401 | 2,3499 | 105,21 | 1,4311 | 1,5337 | 2,3601 | 105,5 |
| C9 | C8 | N10 | 1,5401 | 1,5222 | 2,5241 | 111,02 | 1,5337 | 1,4929 | 2,4653 | 109,1 |
| N10 | C9 | C11 | 1,5222 | 1,5082 | 2,4931 | 110,71 | 1,4929 | 1,4798 | 2,4745 | 112,7 |
| N10 | C9 | C12 | 1,5222 | 1,5098 | 2,494 | 110,68 | 1,4929 | 1,4804 | 2,4735 | 112,6 |
| N10 | C11 | C12 | 1,5081 | 1,5098 | 2,4854 | 110,88 | 1,4797 | 1,4804 | 2,4577 | 112,3 |
| O13 | C1 | H28 | 1,3494 | 0,949 | 1,9101 | 111,21 | 1,3534 | 0,9492 | 1,9078 | 110,67 |
| N10 | C12 | H29 | 1,5098 | 1,00561 | 2,0583 | 108,15 |  |  |  |  |

Довжини зв’язків між атомами в молекулі ДМЕБК близькі до типових величин [88]. Так, подвійні С=О зв’язки мають довжини близько 1,2 Å, ординарні – близько 1,35 Å, для С-С зв’язків – близько 1,5 Å. Різниця довжин зв’язків між ДМЕБК та ПДМЕБК незначна, лише атом кисню О2 карбоксильної групи в протонованій формі ближчий до вуглецевого ланцюга за рахунок сильнішого притягування до позитивно зарядженого фрагменту [-NH(CH3)2]+. Аналогічно, валентні кути близькі до тетраедричних (109,5 о), та до 120 о(котрі характерні для атомів з sp2 – гібридизацією).

Дані про розподіл зарядів в ДМЕБК та ПДМЕБК наведено в таблиці 6.2. Як і слід було очікувати, в ПДМЕБК абсолютні величини зарядів більші за величиною завдяки сильним ефектам поляризації у протонованій формі.

*Таблиця 6.2.*

**Зарядовий розподіл\* в ДМЕБК та ПДМЕБК**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Атом | Заряд в ПДМЕБК | Заряд в ДМЕБК | Атом | Заряд в ПДМЕБК | Заряд в ДМЕБК |
| C1 | 0,3506 | 0,3501 | C11 | -0,2573 | -0,0867 |
| C4 | -0,0870 | -0,0978 | H(OH) | 0,2003 | 0,1979 |
| O7 | -0,2818 | -0,2666 | C3 | -0,1297 | -0,1321 |
| N10 | 0,6782 | -0,0698 | O6 | -0,3513 | -0,3771 |
| O13 | -0,2474 | -0,2670 | C9 | -0,2583 | -0,0946 |
| O2 | -0,3303 | -0,3276 | C12 | -0,2691 | -0,0927 |
| C5 | 0,3873 | 0,3725 | H(NH) | 0,0549 | ‑ |
| C8 | 0,0767 | 0,0736 |

\*- заряди наведені в еВ.

Слід відзначити, що для інтерпретації хімічних (зокрема, донорно-акцепторних) властивостей молекул можна використовувати значення енергій граничних молекулярних орбіталей (МО) [217]. Відповідно до теореми Купменса, вони відповідають значенням потенціалу іонізації молекули IA, (енергія вищої зайнятої МО (ВЗМО)) або її спорідненості до електрону AA (енергія нижчої вакантної МО (НВМО). Аналогічно, половина суми цих величин є характеристикою, яка відповідає ефективній електронегативності часток (χ). Відповідні величини для електронейтральної та протонованої форми ДМЕБК наведено в таблиці 6.3.

*Таблиця 6.3.*

**Енергії граничних МО в ДМЕБК та його протонованій формі**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Стан/форма** | **ІА=-Е(ВЗМО),еВ** | **АА=Е(НВМО),еВ** | **χ=½(ІА+АА), еВ** |
| лінійна | 9,398 | -0,527 | 4,43 |
| протонован**а** | 13,269 | +4,798 | 9,03 |

|  |
| --- |
|  |
| Рис. 6.3. Загальний вигляд ВЗМО в лінійній конформації ДМЕБК |
|  |
| Рис. 6.4. Загальний вигляд НВМО в лінійній конформації ДМЕБК |
|  |
| Рис. 6.5. Загальний вигляд ВЗМО в лінійній конформації ПДМЕБК |
|  |
| Рис. 6.6. Загальний вигляд НВМО в лінійній конформації ПДМЕБК |

Для різних форм молекули локалізація граничних МО суттєво відрізняється. Так, якщо для “лінійної” конформації ВЗМО локалізована переважно на НЕП атома азоту та метильних групах (рис.6.3,6.5), а НВМО – на подвійних π- зв’язках С=О груп (рис. 6.4, 6.6), то для ПДМЕБК ВЗМО зосереджена на карбоксильній групі, а НВМО – на зарядженому фрагменті молекули [-NH(CH3)2]+.

Цікаву, хоч до певної міри ілюстративну, інформацію можна отримати при аналізі карт електростатичного потенціалу (ЕП) молекул [108]. Тривимірне зображення та карта ізоліній електростатичного потенціалу навколо молекули ДМЕБК наведені на рис. 6.7, 6.8.

Як видно з рис. 6.7, області з позитивними значеннями ЕП, тобто місця, де може відбуватися взаємодія сполуки з позитивно зарядженими фрагментами інших молекул або з протонами (місця протонування), чітко локалізовані на кожній з неподілених електронних пар (НЕП) кисню карбонільних С=О груп та атомі азоту.

|  |  |
| --- | --- |
|  |  |
| Рис.6.7. Електростатичний потенціал навколо молекули ДМЕКБ – тривимірне зображення\* | Рис.6.8 Карта ізоліній електростатичного потенціалу навколо молекули ДМЕБК\* |

\* - стрілками вказані атоми з позитивним ЕП.

Аналогічна інформація, але в контурному вигляді (ізолінії) наведена на рисунку 6.8.

На підставі проведених розрахунків можна відмітити наступні особливості молекул ДМЕБК та ПДМЕБК, які можуть мати суттєве значення для фармацевтичних властивостей, а також фармакологічної активності яктону, зокрема при взаємодії з молекулами білків: в полярних середовищах, завдяки протіканню процесів гідролізу ПДМЕБК та протонізації та депротонізації молекул ДМЕБК, різні форми цього лікарського засобу можуть впливати на його фармакологічну активність, зумовлювати широкий спектр лікувальної 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.

Результати даного розділу опубліковані в наступних роботах:

1. 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 [та ін.] // Наук вісник Нац. мед. унів. ім. О. О. Богомольця.– 2007.– № 1.– С. 36 – 40.
2. Небесна Т. Ю. 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.
3. Лозинський М. О. Яктон – нова біологічно активна сполука з кардіотропною дією / М. О. Лозинський, І. С. Чекман, Н. О. Горчакова, О. О. Максимчук, А. Ю. Шермолович // Нац. наук.-техн. конф. з міжнародною участю «Актуальні проблеми синтезу і створення нових біологічно активних сполук та фармацевтичних препаратів: тези доп. – Львів, 15-18 жовтня 2008 р. – С.201.

**розділ 7**

**Аналіз та узагальнення отриманих результатів**

В онкогематології одними з широко призначаємих в схемах лікування препаратів є антрациклінові антибіотики та фторовмісні антиметаболіти [219]. Широке впровадження цих препаратів обмежує їх кардіотоксичність [202].

Механізми токсичної дії цитостатиків – доксорубіцину, фторурацилу – пов’язані певною мірою з порушенням прооксидантно-антиоксидантного балансу та енергетичного обміну. При цьому не тільки цитостатик фторурацил, але і натрію фторид, який призначають в стоматології, можуть викликати гістотоксичну гіпоксію. Через це можна спостерігати при токсичному впливі антрациклінових та фторидних цитостатиків зміни в життєво важливих органах прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу та енергетичного обміну, які характерні для гістотоксичної гіпоксії [51, 70, 83, 105, 124, 193, 201, 236].

Для зниження проявів загальної токсичності та кардіотоксичностізастосовували спочатку дексразоксан [207], що належить до антиоксидантів та комплексоутворювачів, але не знайшов широкого застосування в Україні в зв'язку зі значною вартістю та мієлосупресією.Відомі антитоксичні властивості у метаболітних і метаболітотропних засобів з антиоксидантною дією [10, 32, 132, 154, 159].

В Україні для зниження проявів загальної токсичності та кардіотоксичності антрациклінових антибіотиків були досліджені малотоксичні метаболіти і метаболітотропні препарати, в тому числі похідні бурштинової кислоти (натрію сукцинат, суфан), що було обумовлено наявністю у них, подібно до дексразоксану, антиоксидантних та комплексоутворюючих властивостей [20,49, 79, 115].

Бурштинова кислота та її похідні проявляють антиоксидантні, антирадикальні властивості [23, 31, 43, 154], сприяють розвитку адаптаційної перебудови обмінних процесів в міокарді завдяки активізації ферментів дихального ланцюга мітохондрій, підвищенню вмісту нікотинамідних коферментів, створенню оптимального співвідношення субстратів у ключових ланцюгах циклу Кребса [32].

Застосування бурштинової кислоти при гіпоксичних станах обумовлено її швидким залученням до енергетичного метаболізму, нормалізацією процесів окислювального фосфорилювання, величини редокс-потенціалу, відновленням дихання та кровообігу, підвищенням резистентності міокарду до дефіциту кисню [29].

У похідних бурштинової кислоти виявлені антигіпоксичні, антиоксидантні, стресопротекторні, нейропротекторні, актопротекторні, гепатопротекторні, фригопротекторні, дезінтоксикаційні властивості [69, 72, 73, 85, 95, 137, 138]. Індивідуальний підхід до пошуку препаратів, які можуть запобігати проявам кардіотоксичності доксорубіцину та фторидів, і визначив перший етап дослідження, в якому був встановлений протекторний вплив похідного бурштинової кислоти яктону, що був синтезований в Інституті органічної хімії НАН України і показав ефективність при гострій інтоксикації доксорубіцином і натрію фторидом.

В дослідах на мишах встановлено, що яктон при попередньому введенні мишам внутрішньоочеревинно в дозах, що складають 1/10 та 1/5 від ДЛ50, тобто 140 мг/кг та 280 мг/кг, підвищує величину показника ДЛ50 доксорубіцину в 3,8 та 7,5 разів відповідно, а ДЛ50 натрію фториду в 4,3 та 6,6 рази, тобто має протективний вплив при гострій доксорубіциновій і фторидній інтоксикаціях. Даний ефект пов'язують з антиоксидантними властивостями яктону, здібністю зберігати структурно-функціональну організацію мембран кардіоміоцитів, активність мембранних ферментів [30, 94].

При моделюванні у щурів тіопенталового сну відмічали, що після введення доксорубіцину, фторурацилу, натрію фториду тривалість бокового положення щурів подовжується, що свідчить про пригнічувальну дію вищезазначених засобів на мікросомальну активність печінки і опосередковано на зміни метаболізму в інших органах і системах.

При попередньому введенні яктону тривалість тіопенталового сну зменшується на фоні вищезазначених препаратів, що стверджує наявність індукторної ролі похідних бурштинової кислоти щодо активності ферментів печінки та, як в попередніх експериментах, може бути показникомнаявності дезинтоксикаційної дії у яктону та взагалі органопротекторної дії яктону.

Зважуючи на те, що протипухлинні препарати мають курсове призначення, а метою дослідження було встановлення кардіопротекторної дії яктону, спочатку вивчали вплив яктону на діяльність серця і системну гемодинаміку при моделюванні доксорубіцинової кардіоміопатії та фторидної інтоксикації.

Встановили, що яктон, введений кролям з доксорубіциновою кардіоміопатією, має позитивний вплив на показники скоротливості міокарду, що порушуються при даній патології, а саме максимальний тиск в лівому шлуночку, робочий індекс лівого шлуночка, робочий ударний індекс лівого шлуночка, системний артеріальний тиск. При фторидній інтоксикації досліджували захисну дію яктону стосовно більшості показників кардіо- та гемодинаміки, які змінюються в умовах гострого експерименту. При дії як фторурацилу, так і натрію фториду, знижувалися хвилинний та ударний об’єм крові, систолічний та серцевий індекси, робочий та робочий ударний індекси лівого шлуночку на фоні підвищення периферичного судинного опору.

Яктон при внутрішньовенному введенні кролям запобігав змінам вищезазначених показників кардіо- та системної гемодинаміки, що пов’язано з встановленими попередніми дослідниками метаболічних ефектів препарату [97, 99, 163, 164].

З метою уточнення біохімічної фармакодинаміки похідного бурштинової кислоти яктону та визначення механізму кардіопротекторного ефекту при доксорубіциновій кардіоміопатії та фторидних інтоксикаціях в подальших дослідах вивчали дію яктону порівняно з еталонним сукцинатвмісним кардіопротектором мексикором на метаболізм міокарду щурів в умовах патології.

У попередніх дослідженнях були визначені окремі показники прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу, що порушуються при доксорубіциновій кардіоміопатії [144] та фторидній інтоксикації [153].

Перша серія наших дослідів з біохімічної фармакодинаміки була присвячена впливу яктону і мексикору на показники прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу та протеїнсинтезу в міокарді щурів при доксорубіциновій кардіоміопатії та фторидній інтоксикації.

Нами встановлено, що при доксорубіциновій кардіоміопатії активується ліпідна пероксидація, зростає вміст маркерів окиснювальної модифікації білка (АФГ, КФГ), що є ранніми ознаками порушення антиоксидантних ферментів. Паралельно при даній патології пригнічується протеїнсинтез, що корелює з падінням активності антиоксидантних ферментів та мітохондріального білка.

Введення щурам як доксорубіцину, так і фторидів, супроводжувалось інтенсифікацією в міокарді процесів вільнорадикального окиснення, що стверджує роль компонентів оксидативного стресу в якості клітинних мішеней дії доксорубіцину і фторидів, тобто у пошкодженні клітин цими ксенобіотиками [111, 187, 206].

Саме після введення доксорубіцину і фторидів знижувалась активність ключового ферменту антиоксидантного захисту СОД та компонентів глутатіонової системи, а також відмічалося підвищення рівня маркерних продуктів окисного пошкодження білків – АФГ та КФГ, що також призводило до порушення енергетичного метаболізму кардіоміоцитів. В умовах інтенсифікації вільнорадикального окиснення гідроксил радикал і пероксинітрит модифікують антиоксидантні ферменти – ксантиндегідрогеназу, СОД, підсилюючи тим самим явища оксидативного стресу в міокарді. З’являються карбонільні і карбоксильні групи, виникають бітирозинові зшивки і підвищується ступінь дефрагментації молекули.

Негативний ефект окиснювально-модифікованих білків у клітині, на думку ряду дослідників [36], пов'язаний з тим, що окиснені білки можуть виступати як джерело вільних радикалів, виснажувати запаси клітинних антиоксидантів, таких як аскорбінова кислота і глутатіон. Експерименти in vitro показали, що саме продукти вільнорадикального окиснення білків визначають окиснювальні пошкодження ДНК [13, 38, 237].

Одним з важливих моментів у патологічному впливі окиснених білків на клітину є їх властивість знижувати функцію білків у ланцюгу переносників електронів, активність АТФази, вибірковість дії транспортних пор. Зміни редокс-потенціалу мітохондріальної мембрани можуть виявлятися в дисфункції каскаду дихального ланцюга, порушенні енергетичного метаболізму кардіоміоцита.

Дані зміни призводять до порушення окиснювального метаболізму в клітині, а також до розвитку мітохондріальної дисфункції. Дослідженнями останнього десятиліття встановлено, що розвиток мітохондріальної дисфункції при впливі на клітину різних токсичних агентів супроводжується зміною проникності внутрішньої мембрани мітохондрій, яка пов’язана з відкриттям мітохондріальної пори – мультибілкового мегаканалу неспецифічної проникності, що відіграє ключову роль у порушення клітинних функцій. Відомо, що індукція пори є головною ланкою патогенезу таких станів як ураження серця, діабет, хвороба Паркінсона. Серед причин розвитку мітохондріальної дисфункції розрізняють оксидативний стрес, порушення біосинтезу оксиду азоту (NO), токсичне ураження клітини, дефіцит енергетичних запасів клітини [178].

Мітохондріальна дисфункція викликає активізацію «паразитарних» енергопродукувальних реакцій, що призводить до істотного зменшення енергетичних запасів кардіоміоцитів. Крім того, під дією гідроксил радикала відбувається відкриття мітохондріальної пори з наступною експресією та виходом у цитозоль проапоптичних білків.

Відкриття пор здійснюється за рахунок окиснення тіольних груп цистеїн-залежної ділянки білка внутрішньої мембрани мітохондрій (АТФ/АДФ-антипортеру), що перетворює його на проникний неспецифічний канал-пору. Відкриття пор сприяє зміні функції мітохондрій, перетворенню субстратів окиснення без утворення АТФ.

Раніше було встановлено, що внаслідок порушення кисневого режиму тканин, гіперпродукції ексайтотоксичних амінокислот, зниження акумуляції Са2+ мітохондріями, пошкодження мембрани мітохондрій АФК і відкриття пор відбувається вивільнення апоптогенних білків з пошкоджених мітохондрій у цитозоль з подальшою індукцією апоптозу/некрозу кардіоміоцитів [81]. Показано, що на фоні оксидативного стресу у тварин, яким вводили доксорубіцин та фториди, розвивалась мітохондріальна дисфункція, про що свідчило відкриття МП (циклоспорин-А-чутливі поглинання, 540 нм), зниження мембранного потенціалу мітохондрій, які були виділені з кардіоміоцитів експериментальних тварин. Отримані дані дозволяють зробити висновок, що одним із значущих клітинних механізмів токсичної дії ксенобіотиків антрациклінового ряду в міокарді є індукція дизрегуляторних процесів у механізмі міжклітинної комунікації та інтеграції.

Введення яктону і мексидолу на тлі доксорубіцинової кардіоміопатіїсприяло відновленню показників прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу при даній патології, а також прояву репаративних властивостей. Аналогічні зміни прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу спостерігаються при фторидній інтоксикації фторурацилом і натрію фторидом, коли розвивається оксидативний стрес як при доксорубіциновій кардіоміопатії, так ідентифіковано пригнічення активності СОД, підвищення рівня маркерів окисної модифікації білка (АФГ, КФГ) в міокарді, пригнічення продукції білка в міокарді, що проявляється падінням цитоплазматичного і мітохондріального білка, зменшенням коефіцієнта білок/сечовина.

В заданих умовах експерименту яктон завдяки антиоксидантному ефекту підвищував активність СОД, компонентів глутатіонової системи, понижував вміст маркерів окисного пошкодження білків – АФГ та КФГ. Яктон також на фоні фторурацилу і натрію фториду стимулював процеси адаптивного протеїнсинтезу, щосвідчить про наявність у нього репаративних, антиапоптичних властивостей .

Одночасно з вищезазначеними порушеннями метаболізму при доксорубіциновій кардіоміопатії та фторидній інтоксикації відбувалися ознаки порушення енергозабезпечення, а саме енергосинтезу, що проявилось падінням вмісту АТФ, транспорту енергії на підставі пониження активності КФК в цитоплазмі і мітохондріях та росту сироваткового ізоензиму КФК,

а також активності компонентів дихального ланцюга, тому що спостерігається падіння активності цитохром-С-оксидази [124, 211].

При доксорубіциновій кардіоміопатії та фторидних інтоксикаціях порушуються процеси гліколізу, а більш виражено глюконеогенезу, активності малат-аспартатного шунта, про що свідчить падіння активності малатдегідрогенази, малату, ізоцитрату, глутамату, аспартату [16, 211]. При незначних змінах вмісту глікогену і глюкозо-6-фосфату, яктон та мексикор уповільнюють гальмування малат-аспартатного шунта, активізують процеси глюконеогенезу, глікогенолізу, певною мірою впливають на процеси гліколізу. На це вказувало підвищення вмісту малатдегідрогенази, збільшення рівня малату, аспартату, глутамату при введенні яктону і мексикору.

Яктонактивує вплив на компенсаторний малат-аспартатний шунт, що є важливим компонентом його енерготропної дії. Малат-аспартатний шунт здійснює перенесення відновлених еквівалентів, що утворюються в цитоплазмі під час гліколізу в мітохондрії в умовах ішемії. НАДН+, що міститься в цитоплазмі в умовах пониженого вмісту кисню, використовується для перетворення щавлевооцтової кислоти в малат, і цей малат проникає в мітохондрію і бере участь в транспорті α-кетоглутарату.

Відомо, що малат в мітохондріях перетворюється на щавлевооцтову кислоту з утворенням НАДН, доступного для електронтранспортного ланцюга (з 2 протонів утворюється 3 молекули АТФ) [173].

Щавлевооцтова кислота, яка утворилася з малата, перетворюється в α-кетоглутарат і аспартат. α-кетоглутарат виходить з мітохондрій в обмін на малат, а аспартат обмінюється на глутамат. Перенесення відбувається за рахунок градієнту глутамату та високого внутрішньомітохондріального співвідношення глутамат/аспартат. Співвідношення НАДН/НАД+ і малат/щавлевооцтова кислота регулюється малатдегідрогеназою (МДГ) [13].

Доксорубіцин, що є індуктором мітохондріальної дисфункції, реалізує свою токсичну дію поряд з іншими механізмами за рахунок порушення метаболізму АТФ і дискоординації в циклі Кребсу. Розвиток оксидативного стресу з наступною ініціацією мітохондріальної дисфункції у тварин на фоні введення доксорубіцину спричинив значне порушення енергетичного метаболізму в міокарді. У тварин даної експериментальної групи виявлений дефіцит АТФ, зміни показників гліколізу, дискоординацію в циклі Кребса, виснаження вуглеводних резервів, гальмування компенсаторних шунтів енергії. Відомо, що при оксидативному стресі ушкоджуючого впливу активних форм кисню зазнають у першу чергу не ліпіди, а білки плазматичних мембран.

Нормалізуюча дія яктону на процеси окисної модифікації білків пояснює його позитивний вплив на явища мітохондріальної дисфункції. Так, в умовах введення доксорубіцину яктон продемонстрував високу здатність запобігати відкриттю МП, підвищуючи циклоспорин-А-чутливе поглинання на 56%, а мембранного потенціалу мітохондрій – на 60%.

За рахунок зменшення оксидативного стресу, мітохондріальної дисфункції, а також метаболітотропних властивостей яктон істотно покращував окиснювальний метаболізм міокарда.

Введення яктону сприяло зменшенню активності малопродуктивного анаеробного гліколізу, про що свідчило зниження рівня лактату. Біологічно активна сполука нормалізувала окиснення в циклі Кребса на дикарбоновій (зростання рівня малату), особливо трикарбоновій (підвищення рівня ізоцитрату) ділянках та в дихальному ланцюзі (активність цитохром-С-оксидази).

Важливим моментом у механізмі дії енерготропної дії яктону є його активізуючий вплив на компенсаторний малат-аспартатний шунт, що узгоджується з результатами нашого дослідження. Малат-аспартатний шунт здійснює перенесення відновлених еквівалентів, що утворюються в цитоплазмі під час гліколізу в мітохондрії в умовах ішемії. НАДН+, що міститься в цитоплазмі в умовах зниженого вмісту кисню, використовується для перетворення щавлевооцтової кислоти в малат, і цей малат проникає в мітохондрії та бере участь в експорті α-кетоглутарату.

При введенні доксорубіцину спостерігалося гальмування малат-аспартатного шунта, що виявлялось в зниженні активності МДГ, зменшенні рівня малату, аспартату та глутамату. Яктон зменшував гальмування активності малат-аспартатного шунта, про що свідчило гальмування активності МДГ, падіння вмісту малату аспартату та глутамату. Крім того, яктон інтенсифікував не тільки продукцію енергії, але також її транспорт внаслідок зростання активності МВ-КФК. У сироватці крові виявлено зменшення гіперферментемії серцевого ізоензиму креатинфосфокінази (МВ-КФК), що підтверджувало цитопротективну й енерготропну дію яктону. Похідне бурштинової кислоти яктон значно гальмує розвиток мітохондріальної дисфункції міокарда при токсичному ураженні доксорубіцином та фторидами. Дія яктону спрямована на відновлення енергопродукувальної функції мітохондрій (підвищення рівня макроергічних сполук) за рахунок інтенсифікації реакцій на трикарбонових та дикарбонових ділянках циклу Кребса, активізації роботи малат-аспартатного шунта.

Подібний позитивний вплив яктону на функціональну активність мітохондрій в умовах доксорубіцинової кардіоміопатії та отруєнню фторидами виявляється в гальмуванні непродуктивних реакцій утворення активних форм кисню і обмеженні дії оксидативного стресу [159, 212].

Отримані дані дозволили встановити нові властивості яктону: здатність гальмувати розвиток мітохондріальної дисфункції, нормалізувати енергопродукувальні реакції і обмежувати розвиток оксидативного стресу при доксорубіциновій кардіоміопатії та отруєнні фторидами [60, 115, 132].

Важливе значення має дія яктону на систему метаболізму NO в міокарді щурів при доксорубіциновій кардіоміопатії та фторидній інтоксикаціях.

Розвиток нітрозуючого стресу пов’язаний з розвитком оксидативного стресу, тобто пригнічення активності NO-синтезуючого ферменту (NO-синтази) – з активацією перекисного окиснення ліпідів [190, 195]. При моделюванні патологічних станів не тільки пригнічується активність NO–синтази, вмыст попередника NO – L-аргініну, а також показників тіол-дисульфідної системи(цистеїну,метіоніну, відновлених SH груп), підвищується рівень нітротирозину, який бере участь в утворенні пероксинітриту.

Загальновідомо, що NO є нестабільним, короткоживучим радикалом, і для його стабілізації та подальшого транспортування передбачені такі механізми, як утворення з тіовміщуючими низькомолекулярними сполуками (глутатіон, цистеїн, метіонин) стійких тіонітрозольних комплексів [139].

Яктон проявляє протективний ефект щодо показників синтезу, транспорту та метаболізму оксиду азоту, що характеризує попередження розвитку нітрозуючого та оксидативного стресу.

Важливим з етапів доклінічних досліджень лікарських засобів є досліди на тваринах. Експериментальні дослідження виясняють дані про дози, фармакодинаміку й фармакокінетику речовин. Ці відомості на даному етапі розвитку фармакологічної науки одержують на тваринах, під час цих дослідів особлива увага приділяється встановленню специфічної активності, токсичності при однократному й багаторазовому введеннях, алергенності, тератогенності, канцерогенності. Разом з цим стає очевидним, що вивчення кожної нової синтезованої хімічної сполуки на наявність різних видів фармакологічної активності на лабораторних тваринах є економічно неефективним підходом.

Перспективним напрямком фармакологічних та токсикологічних досліджень є комп’ютерне моделювання лікарських засобів, тобто визначенняквантової фармакології препаратів на принципах теоретичної хімії за умов встановлення молекулярної структури медикаментів та механізмів їх взаємодії з рецепторами та іншими біомолекулами організму.

Основними напрямками досліджень з квантової фармакології є пояснення механізмів молекулярної дії лікарських засобів, вивчення зв’язку між структурою та фармакологічною активністю речовин (QSAR), визначення фармакофорів – необхідного просторового розташування молекулярних фрагментів [92, 93].

Отримані результати, які висвітлюють структуру, фізико-хімічні та квантово-фармакологічні властивості, які в свою чергу визначають біологічну активність речовини та дизайн лікарських засобів – створення нових лікарських засобів на основі хімічної структури молекули-мішені цього медикаменту в організмі людини. Впровадження методів комп’ютерного моделювання в фармакологічні та токсикологічні дослідження робить їх більш швидкими, дешевшими, дозволяє значно скоротити використання лабораторних тварин [122, 148,149]. Нами попередньо визначені квантово-хімічні характеристики препаратів, які дозволили встановити зв’язок між їх структурою і активністю.

До метаболічних препаратів відносяться ті , що складаються з токоферолу і токотриенольних лізоформ, проявляючи виражену антипроліферативну властивість. Квантово-фармакологічні дослідження вітаміну Е встановили кількісний взаємозв'язок структури і активності (3D QSAR). Похідні токоферолу встановили залежність структура/біологічна активність протипухлинних напівсинтетичних аналогів токотриенолу [185].

Дослідження кількісного співвідношення «структура-активність» (QSAR) 17β-естрадіолу дозволили встановити зв’язок його молекулярної структури і виразного перекисногоокиснення ліпідів та визначити маркери окисного стресу [220].

На кафедрі фармакології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця дослідження з квантової фармакології проводяться з 1980 р. Проведено вивчення квантово-хімічних властивостей різних груп препаратів, встановлена роль деяких з цих хімічних показників в механізмі дії медикаментів, тобто у розвитку первинної фармакологічної реакції з метою поглиблення і розширення фармакологічнихдосліджень [48,150].

Так, за допомогою квантово-хімічних досліджень встановлені основні структурні, енергетичні та електронні характеристики молекули кофеїну. Основними реакційними центрами молекули є атоми кисню та азоту; за хімічною структурою молекула кофеїну відносяться до м’яких реагентів; центрами протонування та утворення водневих зв’язків в молекулі кофеїну є атоми кисню та атом азоту N12. Найбільш активно проявляється взаємодія молекули кофеїну з м’якими речовинами лужного характеру – лужними амінокислотами, ненасиченими і ароматичними сполуками [118].

В молекулах ейкозапентаєнової та докозагексаєнової ПНЖК НВМО локалізується на ділянці вуглецевого ланцюга з ненасиченими зв’язками, ВЗМО – на карбоксильній групі. В молекулі силібіну ВЗМО локалізується на кільці С.

Результати квантово-фармакологічних досліджень свідчать, що атом водню гідроксогрупи О(6) – Н(42) силібіну мають важливе значення для реалізації антиоксидантних властивостей цього медикаменту.

Квантово-фармакологічні властивості ейкозопентаєнової та докозагексаєнової кислот показали негативні заряди в їх молекулі спостерігаються на атомах O1 (-0,48 ат. од.), O3 (-0,47 ат. од.) та C45 (-0,32 ат. од.), виражену електронну густину, негативний електростатичний потенціал мають атоми O1 (-22,27 ат. од.) та O3 (-22,33 ат. од.). Значну електронну густину та негативний електростатичний потенціал мають атоми О14 та О15.

Можна припустити, що кількість та взаємне розташування ненасичених зв’язків в молекулах ПНЖК та каротиноїдів визначають розподіл НВМО, що впливає на антиоксидантні властивості даних сполук та їх лікувальні властивості [104].

Негативні заряди в молекулі силібіну спостерігаються на атомах кисню та атомі вуглецю, а позитивні заряди мають атоми вуглецю, значна електронна густина (густина імовірності знаходження електрона в даній точці простору) характерна для атомів O17 (295,41) [103].

Вивчення особливостей просторової і електронної будови молекули АЦЦ для подальшого розуміння молекулярного механізму дії цього медикаменту. Молекула АЦЦ – порівняно проста структура, не містить ароматичних фрагментів і складається з трьох коротких гетеромістких замісників, з’єднаних з хіральним атомом вуглецю С8.

Відсутність стеричних ускладнень обумовлюють молекули досить рухливими і відкритими для взаємодії з іншими структурами. В залежності від температури, природи розчинника та оточуючих молекул, можуть існувати різноманітні конформації молекули АЦЦ пристосовуватись до особливостей будови рецептора і, насамперед, до великих й маленьких молекул білків.

Два полярних (карбоксильна та карбонільна групи) і неполярних (тіолметильна група) надає молекулі АЦЦ властивість взаємодіяти з різноманітними фрагментами інших молекул і з білками, а також з ліпідами. Завдяки невеликим розмірам, молекула взаємодіє лише з малим фрагментом молекули білка.

Розраховані заряди на кожному з атомів молекули АЦЦ найбільша електронна густина локалізована на двох атомах кисню карбоксильної (-0,33 ат. од.) і карбонільної (-0,34 ат. од.) груп. Менша – на атомі кисню гідроксильної групи (-0,26 ат. од.) і невелика – на атомі азоту (-0,09 ат. од.). Заряд локалізований на карбоксильному (+0, 35 ат. од.) і карбонільному (+0, 25 ат. од.) атомах вуглецю, обумовлюючи молекулі АЦЦ притаманні, як нуклеофільні, так і електрофільні властивості взаємодіяти з різними типами реакційних центрів.

Помірне значення дипольного моменту (2,03 Д) свідчить про її невелику полярність і, як наслідок, певну нерівномірність розподілу електронної густини по молекулі АЦЦ, взаємодіючи з полярними та з неполярними компонентами біомембран та їх складових. Електронна густина оточує електронегативні атоми кисню і азоту, в меншому ступені – атоми вуглецю і вона майже відсутня навколо атому сірки.

Тіолметильний фрагмент АЦЦ буде перш за все взаємодіяти з електроноакцепторним центром іншої молекули. Локалізація НВМО має місце також, в основному, на тіолметильному залишку і на сполученій з нею карбоксильній групі. Це свідчить, що електронодонорний центр іншої.

Отримані дані свідчать про значний вплив двохвалентного атому сірки на комплексоутворюючі властивості молекули АЦЦ, що дозволяє, в деякій мірі, прогнозувати особливості її комплексоутворення з різноманітними лігандами і, насамперед, з полімерними – білками, нуклеїновими кислотами та ліпідами.

Хімічний склад основних компонентів білків, нуклеїнових кислот та ліпідів в організмі проявляє електроноакцепторні властивості. АЦЦ відноситься до м’яких реагентів внаслідок жорсткість цієї молекули. Особливо активно медикамент взаємодіє з м’якими речовинами лужного характеру з ненасиченими і ароматичними фрагментами.

Молекулярний механізм дії препарату АЦЦ обумовлений властивістю розривати S–S зв’язки кислих мукополісахаридів мокроти під впливом тіолметильної групи. Енергетику цієї хімічної реакції можна оцінити на прикладі взаємодії АЦЦ з амінокислотою цистіном, яка має у своєму складі аналогічний S–S зв’язок.

Квантово-хімічні розрахунки структури молекули АЦЦ встановили важливу роль в її біохімічних властивостях та фармакологічній активності відіграє тіолметильна група. АЦЦ може взаємодіяти як з полярними, так і з неполярними фрагментами біомембрани і при цьому виступає як акцептор електронів. Найбільший виграш енергії відбувається при комплексоутворенні молекули АЦЦ з лужною амінокислотою аргініном.

Реакція розриву ацетилцистеїном S-S зв’язків кислих мукополісахаридів мокроти характеризується низьким значенням енергії активації, що пояснює високу муколітичну активність цього препарату [93].

Проведені дослідження щодо фармакологічних, а також квантово-фармакологічних властивостей як катіонної, так і протонованої форми молекули яктону. ПДМЕБК має майже лінійну будову, а також в ПДМЕБК абсолютні величини зарядів більші за величиною завдяки сильним ефектам поляризації у протонованій формі. Різниця довжин зв’язків мід ДМЕБК та ПДМЕБК незначна, лише атом кисню О2 карбоксильної групи в протонованій формі ближчий до вуглецевого ланцюга за рахунок сильнішого протягування до позитивно зарядженого фрагменту. Інтерпретації хімічних (зокрема, донорно-акцепторних) властивостей молекул можна використовувати значення енергій граничних молекулярних орбіталей (МО). Відповідно до теореми Купменса, вони відповідають значенням потенціалу іонізації молекули IA, (енергія вищої зайнятої МО (ВЗМО)) або її спорідненості до електрону AA (енергія найнижчої вакантної МО (НВМО).

Області з позитивними значеннями ЕП, де може відбуватися взаємодія сполуки з позитивно зарядженими фрагментами інших молекул або з протонами (місця протонування), чітко локалізовані на кожній з неподілених електронних пар (НЕП) кисню карбонільних С=О груп та атомі азоту.

На підставі проведених розрахунків можна відмітити наступні особливості молекул ДМЕБК та ПДМЕБК, які можуть мати суттєве значення для фармацевтичних властивостей, а також фармакологічної активності яктону, зокрема при взаємодії з молекулами білків: в полярних середовищах, завдяки протіканню процесів гідролізу ПДМЕБК та протонізації та депротонізації молекул ДМЕБК, різні форми цього лікарняного засобу можуть впливати на його фармакологічну активність, зумовлювати широкий спектр лікувальної 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.

Поглиблене вивчення просторової будови та електронної структури молекул лікарських засобів дозволить встановити фізико-хімічні і квантово-хімічні механізми дії лікарських засобів та закласти теоретичні основи для розробки нових ефективних препаратів з метою лікування різних захворювань.

Квантово-хімічні дослідження дозволили встановити здатність яктону реагувати з позитивно зарядженими фрагментами біологічно активних речовин та протонами, що лежить в основі їх дії на активність ферментів.

Проведені нами квантово-хімічні розрахунки узгоджуються з біохімічними даними реакції яктону з білками ферменту та обумовлюють широкий спектр лікувальної дії, що підтверджено попередніми результатами досліджень та даними щодо впливу яктону на різні етапи енергоутворення.

На підставі отриманих експериментальних фармакологічних, біохімічних,квантово-хімічних даних можна прогнозувати наявність у яктону кардіопротекторних властивостей як при доксорубіциновій кардіоміопатії, так іпри фторидних інтоксикаціях, що є підставою для рекомендації включення похідних бурштинової кислоти в схеми лікування онкологічних захворювань разом з антрацикліновими антибіотиками та фторвмісними антиметаболітами.

**ВИСНОВКИ**

1. Яктон понижує гостру токсичність доксорубіцину та натрію фториду в експериментах на мишах: підвищує ДЛ50 доксорубіцину в 3,8 рази в дозі 140 мг/кг. При введенні яктону в дозі 280 мг/кг ДЛ50 доксорубіцину зростає в 7,5 разів. При введенні яктону в дозі 140 мг/кг внутрішньоочеревинно ДЛ50 натрію фториду зростає в 4,3 разів, а при введенні в дозі 280 мг/кг ДЛ50 – в 6,6 разів. 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 фторвміщуючими 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 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 міокарду, 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 окисної модифікації білків (АФГ, КФГ), протеїнсинтезу (вміст мітохондріального білка) 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 цитозоліна 80% та 70%, в мітохондріях міокарда на 60% та 61% і ізоферменту МВ-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 на 59% та 58%, аспартату на 31% та 25%, глутамату на 28% та 26%, запобігання розвитку ацидозу, активація 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 ЛІТЕРАТУРИ**

1. Аксиненко С. Г. Антитоксическая активность экстракта листьев ивы корзиночной в условиях применения 5-фторурацила / С. Г. Аксиненко, Н. И. Суслов, Т. Н. Поветьева [и др.] // Бюлл. экперим. биологии и мед. – 2015. – Т. 160, № 7. – С. 58 – 62.
2. Андреева Н.Н. Коррекция мексидолом постреанимационных изменений липидного обмена мозга / Н. Н. Андреева, И. В. Мухина // Эксперим и клин. фармакол. – 2005. –Т. 68, № 3. – С. 37 – 41.
3. Андреева Н. Н. Экспериментальные и клинические аспекты применения мексидола при гипоксии / Н. Н. Андреева // Медицинский альманах. – 2009. – № 4. – С. 193 – 197.
4. Антипенко Е. А. Адаптогенный эффект мексидола прихронической церебральной ишемии / Е. А. Антипенко // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2012. – Т.112, № 3. – С. 44 – 49.
5. Антипенко Е. А. Антиоксидантная терапия при дисциркуляторной энцефалопатии / Е. А. Антипенко, А. В. Густов // Журнал неврологии и психиатрии. – 2012. – Т. 112, № 7. – С. 53 – 55.
6. Апостолова Е. С. Квантово-химическое описание реакцій / Е. С. Апостолова, А. И. Михайлюк, В. Г. Цирельсон // – М.: Издательский центр МОРФ, 1999. – С. 43 – 48.
7. Арабська Л. П. Бурштинова кислота та можливості її застосування у педіатрії / Л. П. Арабська, О. А. Смірнова, С. І. Толкач, К. В. Несвітайлова // Перинатологія та педіатрія.– К., 2006. – № 1. – С. 72-76.
8. Багненко С. Ф. К вероятному механизму действия субстратных антиоксидантов / С. Ф. Багненко, С. Ф. Шах, Б. Н. Шах [и др.] // Медицинский академический журнал. – 2011. – Т. 11, № 2. – С. 62 – 65.
9. Балашов В. П. Цитопротекторные свойства 3-окси-метил-2-этилпиридина сукцината в культуре клеток / В. П. Балашов, Л. В. Дьяконов, С. Г. Колесникова, И. А. Маркелова // Эксперим. и клин. фармакол. – 2007. – Т .70, № 1. – С. 26 – 29.
10. Барабой В. А. Биоантиоксиданты / В. А. Барабой. – К.: Книга-плюс, 2006. – 462 с.
11. Барабой В.А.Динаміка перекисного окиснення ліпідів в органах щурив при опроміненні та антиоксидантний ефект яктону / В. А. Барабой, С. О. Олійник, В. А. Туманов, Н. О. Горчакова, М. О. Лозинський // Медична хімія. – 2000. – Т. 2, № 4 − С. 17 – 22.
12. Белая О. Л. Влияние мексидола на оксидантный статус больных ишемической болезнью сердца / О. Л. Белая, Л. М. Байдер, З. З. Куроптева, И. Г. Фомина // Клин. мед. – 2005. – № 10. – С. 57 – 60.
13. Беленичев И. Ф. Токсикологические последствия окислительной модификации белка при различных патологических состояниях / И. Ф. Беленичев, Ю. И. Губский, Е. Л. Левицкий [и др.] // Совр. пробл. токсикол. – 2005. – № 3. – С. 20–27.
14. Беленичев И. Ф., Рациональная нейропротекция / И. Ф. Беленичев, В. И. Черний, Ю. М. Колесник, С. В. Павлов. – Донецк: Издательский дом Заславский, 2009. – 260с.
15. Бєленічев І. Ф. Антиоксиданти: сучасне уявлення, перспективи створення / Бєленічев І. Ф., Коваленко С. І., Дунаєв В. В. // Ліки.– 2002. – № 1. – С. 25-29.
16. Бессонова Л. А. Роль системы глутатиона в антиоксидантной защите при сочетанной патологии гипоксического генеза / Л. О. Бессонова, Н. В. Верлан, Л. С. Колесниченко // Сиб.мед.журн. – 2008. – № 6. – С. 19-21.
17. Болдина Н. В. Эффективность некоторых кардиопротекторов у больных артериальной гипертонией, осложненной острым ишемическим инсультом / Н. В. Болдина, В. П. Михин, М. Л. Чернягина // Эффективная фармакотерапия. – 2008. – Т. 52,№ 6. – С. 52–54.
18. Борзенко Б.Г. Перспективи індивідуалізації хіміотерапії фторпіримідинами інтенстинального раку / Б.Г. Борзенко, О.М. Бакурова, К.О. Миронова [та ін.] // Університетська клініка ДонНМУ. – 2013. – Т.9, № 1. – С. 62 – 64.
19. Васюк Ю.А. Антрациклиновая кардиотоксичность: перспективы использования ивабрадина / Ю. А. Васюк, Е. Л. Школьник, В. В. Несветов [и др.] // Кардиосоматика. – 2012. – Т.4, № 3. – С.65 – 69.
20. Вигівська О. А. Клініко-фармакологічні властивості флавоноїду кверцетину / О. А. Вигівська, М. І. Загородний, Н. О. Горчакова, І. С. Чекман // Ліки. – 2004. – № 1-2. – С. 8 – 13.
21. Викторов И. В. Роль оксида азота и других свободных радикалов при ишемии головного мозга / И. В.Викторов // Вести. Рос. акад. мед. наук. – 2000. – № 4. – С. 5 – 9.
22. Вислобоков А. И. Мембранотропное действие фармакологических средств / А. И. Вислобоков, Ю. Д. Ипатов, П. А. Галенко-Ярошевский, П. Д. Шабанов // Краснодар: Просвещение Юг. – 2010. – 528 с.
23. Воронина Т. А. Мексидол. Основные нейропсихотропные эффекты и механизм действия / Т. А. Воронина // Фарматека. – 2009. – № 6. – С.35 – 38
24. Воронина Т. А. Методические указания по изучению ноотропной активности фармакологических веществ / Т. А. Воронина, Р. У. Остапова // Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. – Москва: Минздрав РФ ЗАО ИИА Ремедиум, 2000. – С. 153 – 161, 320.
25. Галенко-Ярошевский П. А. Очерк фармакологических веществ метаболической терапии / П. А. Галенко-Ярошевский, И. С. Чекман, Н. А. Горчакова] – М: Медицина, 2001. – 240 с.
26. Гейниц А. В. Применение антиоксиданта мексидола в комплексной терапии больных острым холециститом / А. В. Гейниц, Н. А. Тогонидзе, П. В. Смольников [и др.] // Вестн. интенсивной терапии. – 2003. – № 2. – С. 77–79.
27. Гершанович М. Л. Кардиотоксичность противоопухолевых антрациклиновых антибиотиков и возможности их предупреждения кардиоксаном (дексразоксаном) в онкологической практике / М. Л. Гершанович // Вопр. онкологии. – 2001. – Т. 47, № 1. – С. 119 – 122.
28. Голиков П. П. Оксид азота в клинике неотложных заболеваний / П.П. Голиков // М.: ИД Медпрактика, 2004. – 180 с.
29. Гончар О. О. Вплив мексидолу та адаптаційних гіпоксичних тренувань на глутатіонову систему та ефективність НАДФН-генеруючих ферментів печінки щурів при стресорних навантаженнях / О. О. Гончар, І. М. Маньковська // Спортивна медицина. – 2011.- № 1-2. – С. 140 – 144.
30. Гончар О.О. Корекція мітохондріальної дисфункції в міокарді щурів в умовах окислювального стресу гіпоксичного ґенезу / О. О..Гончар, М. М. Стешенко, І. М. Маньковська, С. Б. Французова // Загальна патологія та патол. фізіол. – 2010. – Т.6, № 5. – С. 44–47.
31. Гончар О.О. Вплив яктону на прооксидантно-антиоксидантну рівновагу за гіпоксичних станів / О. О. Гончар, І. Ю. Яковлєва, С. А. Олійник [та ін.] // Спортивна медицина. – 2005. – № 2. – С.110-117.
32. Горчакова Н. А. Антиоксидантные средства, необходимый компонент комплексной фармакотерапии / Н. А. Горчакова, С. А. Олейник, Е. Г. Гаркавая [и др.] // Фитотерапия в Украине. – 2000. – № 1. – С. 7 – 12.
33. Горчакова Н. А. Применение препарата кратал в комплексной терапии больных ишемической болезнью сердца и нейроциркуляторной дистонией // Здоровье женщин. – 2001. – Т. 72, № 6. – С. 94–96.
34. Горчакова Н. О. Метаболітотропні антигіпоксанти рослинного і синтетичного походження / Н. О. Горчакова // Фітотерапія. Часопис.– 2015 – № 3. – С.15-18.
35. Горчакова Н. О. Методи визначення кардіопротекторної дії лікарських засобів у фармакологічному експерименті. Методичні рекомендації / Н. О. Горчакова, Ю. І. Губський, А. І. Соловйов [та ін.]. – К., 2005.–42 С.
36. Губский Ю. И. Смерть клетки: свободные радикалы, некроз, апоптоз / Ю. И. Губский – Винница: Нова книга, 2015. – 360 с.
37. Данчинова А. А. Применение в практике врача скорой и неотложной помощи метаболических препаратов: Эффективность и безопасность / А. А. Данчинова, А. В. Наумов, М. М. Шамуилова, Н. В. Ховасова // Укр. журнал екстрем. медицини ім. Г. О. Можаєва. – 2011.– Т.12, № 2. – С. 48-59.
38. Демченко Е. Ю. Метаболический эффекты мексидола в комплексной терапии хронической ишемии мозга / Е. Ю. Демченко, Н. В. Кулакова, Т. А. Семиглазова [и др.] // Эксперим. и клин. фармакол. – 2008. – Т. 71, № 6. – С.13 – 15.
39. Дума С. Н. Возможности антиоксидантной терапии при астении и когнитивном дефекте у пожилых пациентов с хронической ишемией мозга / С.Н. Дума // Тер. архив. – 2013. – № 12. – С. 100–105.
40. Дьяченко В. Ю. Особенности сократительной активности миокарда в условиях снижения энергетического обмена. / В. Ю.Дьяченко // Фармакологическое состоянием преспективы исследований: VI съезда фармакологов УССР. – Харьков. – 181 с.
41. Егоров И. В. Современные подходы к антиоксидантной поддержке пациентов с сердечно-сосудистой патологией / И. В. Егоров // Мистецтво лікування. – 2008. –Т.52, № 6. – С. 52 – 54.
42. Ель Арадж Ахмад Вплив комбінації кверцетину з похідними глюкозаміну на перебіг доксорубіцинової кардіоміопатії у щурів / Ахмад Ель Арадж, І. А. Зупанець, С. К. Шебеко, І. А. Отрішко // Клінічна фармація. – 2012. – Т.16, № 3. – С. 24 – 27.
43. Ерофеева С. Б. Место препарата мексидол в профилактике и лечении цереброваскулярных заболеваний / С. Б. Ерофеева // Фарматека. – 2009.– № 11. – С. 34 – 38.
44. Єрмоленко Т. І Дослідження впливу препарату Фларосукцину на електролітний обмін при експериментальній нирковій недостатності у щурів / Т. І. Єрмоленко, І. А. Зупанець, І. А. Отрішко // Клінічна фармація. – 2012. – Т. 16, № 4. – С. 44 – 46.
45. Загородний М. І. Дослідження квантово-фармакологічних властивостей кверцетину / Загородний М. І. // Лікарська справа. Врачебное дело. − 2007. − № 7. − С. 86 – 91.
46. Загородний М. І. Дослідження квантово-хімічних властивостей та просторової структури тіотріазоліну: квантово-фармакологічний аспект / Загородний М. І., Чекман І. С., Кучеренко Л. І., Авраменко М. О., Петренко О. М., Мазур І. А. // Запорожский медицинский журнал. – 2006. – № 6 (39). – С. 128 – 135.
47. Загородний М. І. Дослідження квантово-фармакологічних властивостей атенололу, метопрололу, пропранололу і карведилолу / М. І. Загородний, О. О. Казакова, А. С. Свінціцький // Український кардіологічний журнал. – 2010. – № 3. – С. 81 – 84.
48. Загородний М. І. Квантово-хімічні аспекти взаємодії пентоксифіліну з амінокислотами / М.І. Загородний, О. А. Пашковський, А. М. Пузиренко [та ін.] // Науковий вісник НМУ імені О.О. Богомольця. – 2006. – № 4. – С. 48 – 53.
49. Заднипряный И. В. Применение антиоксидантов в коррекции антенатальной гипоксии с позиции её морфофункциональных особенностей / И. В. Заднипряный, Т. Т. Сатаева // Журн. клін. та експерт. мед. дослід. – 2013. – Т1, № 1. – С. 13 – 20.
50. Зарубина И. В. Сравнительная эффективность сукциносодержащих антигипоксантов при травматическом токсикозе / И. В. Зарубина, И. А. Юнусов, В. В. Марышева, П. Д. Шабанов // Бюлл. экспер. биол. и мед. – 2010. – Т. 150, № 8. – С. 170 – 179.
51. Зинь А. А. Прооксидантно-антиоксидантний гомеостаз і мембранний транспорт у живих організмах / А. Зинь // Вісник Львівського університету. Серія біологічна. – 2012. – Вип. 60. – С. 21 – 30.
52. Зорькина А. В. Влияние рубомицина, мексидола, эмоксипина на некоторые метаболические показатели и процесс спонтанного метастазирования в условиях экспериментальной неоплазии/ А. В. Зорькина, О.Н. Просвирина // Экспер. и клин. фармакология. – 2007. – Т. 70, № 1 – С. 57 – 59.
53. Инчина И. В. Ангиопротекторная активность мексикора при облистерирующем атеросклерозе нижних конечностей / И. В. Инчина, Л. Д. Смирнов, М. Д. Романов [и др.] // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2007. – Т. 13, № 3. – С. 17 – 30.
54. Исмаил Заде Р.С. Лечение детей с нефробластомой / Р.С. Исмаил Заде // Онкология. – 2005. – Т. 7, № 2 – С. 152 – 156.
55. Ищенко Р.В. Гемодинамические изменения при внутриартериальной химиотерапии в эксперименте / Р. В. Ищенко, М. Г. Мутык, Р. В. Павлов, Б. Б. Ивнев // Харківська хірургічна школа. – 2011. – Т.51, № 6. – С. 60 – 63
56. Казанцев Д. Н. Влияние мексикора на агрегацию тромбоцитов, вязкость крови, гемодинамику и клиническое течение ишемической болезни сердца / Д. Н. Казанцев, В. А. Пролубщиков, Н. В. Соколянский, С. А. Чернов // Клин. мед. – 2006. – Т. 34, № 10. – С. 59 – 62.
57. Калинкина И. В Изменения в азотрегулирующей функции эндотелия под влиянием антрациклинов в низких дозах /И. В. Калинкина , Е. В. Кетинг, И. Г. Резникова // Укр. тер. журнал – 2000. – Т 2, № 1 – С. 63-65.
58. Калинкина Н.В. Антрациклиновые кардиомиопатии / Н.В.Калинкина // Укр. кардиол. журнал. – 2004. – № 2. – С. 116 – 112.
59. Киричек Л.Т. Метаболитные и метаболитотропные препараты в системе стресспротекции / Л. Т. Киричек, Н. Г. Щербань // Межд. мед. журнал.– 2012. – № 2. – С.103 - 108.
60. Клебанова Е. М. Липидснижающее и антиоксидантное действия мексидола у больных сахарным диабетом / Е. М. Клебанова, М. И. Балаболкин, В. М. Креминская, Л. Д. Смирнов // Тер. архив. – 2006. – Т. 78, № 8. – С. 1-4.
61. Клименко О. В. Антитоксичні властивості препарату АТФ-лонг / О. В. Клименко, І. С. Чекман, Н. О. Горчакова // Ліки. – 2005. – № 3. – С. 62 – 65.
62. Клименко О. В. Вплив кардіотрилу, його метаболіту та АТФ-лонг на метаболізм оксиду азоту в міокарді щурів при гіпоксії, викликаній натрію фторидом / О. В. Клменко, І. С. Чекман,С. В. Павлов // Наук. вісник Національного медичного університету ім. О. О. Богомольця. – 2010. – № 2-3. – С. 25 – 30.
63. Клименко О. В. Вплив метаболітотропних препаратів на морфофункціональні зміни в міокарді при гемічній та гістотоксичній гіпоксіях / О. В. Клименко, І. С. Чекман, Н. О. Горчакова // Клінічна та експериментальна фармакологія метаболічних коректорів, органопротекція, доказова медицина; Матеріали VI Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю з клінічної фармакології, присвяченої 90-річчю професора О. О. Столярчука, Вінниця, 2010. – С. 232 – 235.
64. Ключева Е. Г. Применение препарата цитофлавина в неврологии: пособие для врачей / Е. Г. Ключева // Санкт-Петербург. – 2008. – 24 с.
65. Коваленко В. Н. Повреждение сердца цитостатиками / В. Н. Коваленко, Н. В. Калинкина, Н. Т. Ватутин //Донецк: Изд-во Укр. НТЭК. – 2002. – 350 с.
66. Козлова Т. В. Применение 1,5% раствора янтарной кислоты в программе лечения больных острой формой панкреатита и панкреатонекроза / Т. В..Козлова, В. Е..Мушенко, В. Б..Сивоволов // Медицина неотложных состояний. – 2006. – № 6. – С. 84 – 87.
67. Кокрен У. Методы выборочного исследования / Кокрен У.// М.: Статистика, 1976. – 519 с.
68. Коровкин М. В. Возможности фармацевтической коррекции эндотелиальной дисфункции и коронарного кровотока с помощью милдроната и мексикора / М. В. Коровкин, М. В. Покровский, Е. А. Коновалова [и др.] // Научные ведомости Белгородского государственного университета. – 2012. – Т. 4. – С. 275 – 279.
69. Косинец В. А. Опыт применения цитофлавина в спортивном питании / В. А. Косинец, В. В. Столбицкий, И.П. Штурич // Медицина неотложных состояний. – 2012. – № 1. – С.41 – 51.
70. Костерина Е. А. Митохондриальный белковый профиль и его роль в патологических процессах / Е. А. Костерина, И. И. Козенков, В.А. Касымов, П. А. Каменский // Бюл. сиб. медицины. – 2013. – Т.12, № 3. – С – .517.
71. Крижна С. І. Антигіпоксична активність тіазоліламідетину при різних видах гіпоксії / С. І. Крижна, М. Е. Березнякова // Вісник морської мед. – 2003. – № 4. – С. 90 – 92.
72. Курасов Е. С. Влияние мексидола в сочетании с терапией антидепрессантами на нарушение сна при паническом расстройстве у лиц молодого возраста / Е. С. Курасов, Р. С. Ремщевич // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2013. – Т.113, № 2. – С. 33 – 39.
73. Кузнецов В. В. Особенности влияния месидола на функциональное состояние центральной нервной системы / В. В. Кузнецов, Ф. В. Юрченко // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2012. – Т.112, № 6. – С.18 – 21.
74. Лазарев В. В. Влияние сукциносодержащего раствора на уровень основного обмена в периоперационном периоде у детей / В. В. Лазарев, К. Р. Ермолаева, В. С. Кочкин [и др.] // Анестезиология и реанимация. – 2015. – № 1. – С. 38 – 41.
75. Лапач С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием EXCEL / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П.Н. Бабич. – К.: «МОРИОН», 2002. – 640 с.
76. Ливанов Т. А. Коррекция гипоксии тканей реамберином в лечении тяжелых форм острых отравлений нейротропными ядами / Г. А. Ливанов, Б. В. Батоциренов, В. Н. Лодягин [и др.] // Клин. мед. – 2010. – № 5. – С. 55 – 58.
77. Липницький Т. М. Порівняльна оцінка цитопротекторних властивостей лікарських засобів з метаболічною активністю / Т. М.Липницький, В. О. Козловський, О. М. Моцюк, С. В. Зайков // Фармац. Журнал. – 2004. – № 2. – С. 86 – 89.
78. Лобанов В. В. Курс лекцій з теорії хімічного зв’язку та основ хемосорбції / Лобанов В. В., Стрижак Г.Є. – Київ: Науково-виробниче підприємство «Видавництво “Наукова думка” НАН України, 2008. – 284 с.
79. Лозінський М. О. Яктон – нова біологічно активна сполука з кардіотонічною дією / М. О. Лозінський, І. С. Чекман, Н. О. Горчакова [та ін.] // Тези докл наук техн конф Актуальні проблеми синтезу, створення нових біологічно-активних сполук та фармацевтичних препаратів. – 2008. – С. 201
80. Лукьянова Л. Д. Гипоксия при патологиях. Молекулярные механизмы и принципи коррекции / Л. Д. Лукьянова // Сб. научн. трудов «Перфторорганические соединения в биологии и медицине». – Санкт-Петербург. – 2001.– С. 56 – 59.]
81. Лукьянова Л. Д. Регуляторная роль митохондриальной дисфункции при гипоксии и её взаимодействие с трансприпционной активностью / Л. Д. Лукьянова, А. М. Дудченко // Вестн. РАМН.– 2007.– № 2 – С. 3 – 13
82. Лукьянова Л. Д. Современные проблемы гипоксии / Л. Д.Лукьянова // Вестн РАМН. – 2000. – № 9. – С. 3 – 11.
83. Лукьянова Л. Д. Современная проблема адаптации к гипоксии. Сигнальные механизмы и их роль в системной регуляции / Л. Д. Лукьянова // Патол. физиол. и эксперимент. терапия. – 2011. – № 1. – С. 3 – 19.
84. Луцкий М. А. Применение отечественного антиоксиданта препарата мексидол в комплексном лечении ишемического инсульта / М. А. Луцкий, Е. А. Назаренко, К. А. Разинкин // Русск. мед. журнал. – 2008. – Т.16, № 12. – С. 57 – 59.
85. Луцкий М. А. Анализ эффективности мексидола в комплексном лечении больных с ишемическим инсультом / М. А. Луцкий // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2010. – Т. 4, № 2. – С.57 – 59
86. Мазур И. А. Метаболитотропные препараты. / И. А. Мазур, И. С. Чекман, И. Ф. Беленичев [и др.] // Запорожье. – 2007. – 309 с.
87. Максютіна Н. П. Структурована система природних вітамінів-антиоксидантів – "Вітапектин" та його імуномодулюючі властивості / Н. П. Максютіна, Л. Б. Пилипчук // Ліки України. – 2000. – № 10. – С. 31 – 33.
88. Минкин В. И. Теория строения молекул / В. И. Минкин, Б. Я. Симкин, Р. М. Миняев // Ростов-на-Дону: Феникс, 1997. – 560 с.
89. Михин В. П. Роль кардиопротекторов в терапии хронической сердечной недостаточности ишемического типа / В. П. Михин, В. В. Савельева // Росс. кардиол. журн. – 2009. – № 1. – С. 49 – 56.
90. Нагорна О. О. Вплив нікотинаміду на показники кардіо- та системної гемодинаміки при доксорубіциновій кардіоміопатії / О. О. Нагорна // Ліки. – 2005. – № 1 – 2. – С. 71 – 73.
91. Назипова Д. А. Влияние янтарнокислого калия на сосудисто-тромбоцитарный гомеостаз у больных атеросклерозом / Д. А. Назипова, О. Б. Ибрагимов, В. Ф. Богоявленский [и др.] // Казан. мед. журнал. – 2004. – Т. 85, № 1. – С. 24 – 29.
92. Небесна Т. Ю. Дослідження квантово-хімічних властивостей бета-адреноблокаторів – атенололу, метопрололу, пропранололу / Т. Ю. Небесна, І. С. Чекман // Науковий вісник Національного медичного університету імені О. О. Богомольця. – 2006. – № 4. – С. 79 – 86.
93. Небесна Т. Ю. Вивчення молекулярної структури та квантово-хімічних властивостей ацетилцистеїну / Т. Ю. Небесна, М. І. Загородний, А. С. Ягупова [та ін.] // Український науково-медичний молодіжний журнал. – 2007. – № 1 – 2. – С. 19 – 23
94. Никонов В. В. Цитофлавин в коррекции гомеостаза у пациентов в остром периоде политравмы / В. В. Никонов, А. Ю. Павленко, А. В. Балецкий, В. И. Кривобок // Медицина неотложных состояний. – 2012. – № 1. – С. 41–51.
95. Оковитый С. В. Антигипоксанты в современной клинической практике / С. В. Оковитый, В. С. Суханов, В. А. Заплутанов, А. Н. Смагина // Клин.мед. – 2012. – Т. 90, № 9. – С. 63 – 68.
96. Олесова В. М. Метаболизм миокарда и препараты метаболического действия / В. М. Олесова, О. Ю. Маркатюк, Ю. Ю. Юрова, А. О. Обрезак // Кардиология. – 2013. – Т. 62, № 1. – С. 66 – 71.
97. Олійник С. А. Антиоксидантний захист за умов опосередкованих окисним стресом патологічних станів організму / С. А.Олійник // Автореф. дис. на здобуття наук ступ д-ра біол. наук за спеціальністю 01.03.05 – біохімія. – К.– 2004. – 40 с
98. Олійник С. А. Комплексоутворення доксорубіцину та цисплатину з похідними бурштинової та масляної кислот / С. А. Олійник, І. С. Чексан, Н. О. Горчакова [та ін.] // Укр. хім. фарм. журн. – 2000. – Т. 6, № 2. – С. 37 – 48.
99. Олійник С. А. Похідні бурштинової кислоти та препарати природного походження у військовій, експериментальній та спортивній медицині. / С.А. Олійник // Київ: Вид–во Укр. Військово-мед. академії. – 2001. – 198 с.
100. Пархоменко А. Н. Метаболическая терапия или кардиопротекция при ишемической болезни сердца: итог и перспектива / А. Н. Пархоменко // Укр. мед. часопис. – 2008. – № 4. – С.15 - 19.
101. Патент №13132(Україна), МПК JOIN33/48/–(UA).–№2005091/ Колесник Ю. М., Бєленічев І. Ф. Абрамов А. В., Павлов С. В./ Спосіб визначення NO-синтази в гомогенатах тканин.– заявл. 27.09.2005.
102. Пивнюк В. М. Терапия пациентов со злокачественными лимфомами с использованием липосомальной формы доксорубицина: результаты 15-летнего наблюдения / В. М.Пивнюк, О. В.Пономарева, О. В.Юрченко, М. М.Носко, Т. В.Дехтярь, В. Ф.Чехун // Онкология. – 2013. – Т.15, № 2. – С. 136–140.
103. Поготова Г. А. Дослідження електронної та просторової структури молекули силібіну / Г. А. Поготова // Український науково-медичний молодіжний журнал. – 2011. – № 4. – С. 78–82.
104. Поготова Г.А. Дослідження просторової та електронної структури ейкозапентаєнової та докозагексаєнової (омега-3) кислот / Г. А. Поготова, Т. Ю. Небесна, Н. О. Горчакова [та ін.] // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2011. – № 1. – С. 44-51.
105. Портниченко В. И. Фазовые изменения энергетического метаболизма при периодической гипоксии / В.И. Портниченко, В. И. Носарь, А. Г. Портниченко [и др.] // Фізіол. журнал. – 2012. – Т.58, № 4. – С. 3-12.
106. Прозоровський В. Б. Табличный експресс-метод определения эффективных воздействий на токсические объекты / В. Б. Прозоровський // Токсикол. вестн. – 1998. – № 1. – С. 28 – 32.
107. Прохорова М. И. Современные методы биохимических исследований (липидный и энергетический обмен) / Прохорова М. И. – Л.: Изд-во Ленинградского университета, 1982. – 272 с.
108. Решина И. В. Применение ивабрадина с целью купирования кардиотоксических эффектов у больных онкологическими заболеваниями, получающих полихимиотерапию / И. В. Решина, Л. Н. Калягин, Н. Н. Середа // Cons. Med. – 2010. – Vol.12, № 5. – P. 110 – 113.
109. Румянцева С. А. Влияние ранней коррекции энергетического и свободнорадикального гомеостаза на клиническую и морфологическую картину инфаркта мозга / С. А. Румянцева, А. И. Федин, С. Б. Болевич [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии. – 2010. – № 8. – С. 16 – 21.
110. Румянцева С. А. Критические состояния в клинической практике / С. А. Румянцева, В. А. Ступин, В. А. Афанасьев [и др.] // Москва: Медкнига, 2011. – 759 с.
111. Рязанцева Н. В. Роль редокс-зависимых сигнальных систем в регуляции апоптоза при окислительном стрессе / Н. В. Рязанцева, В. В. Новицкий, Н. Ю. Часовских, Е. В. Найгородова // Цитология. – 2009. – Т.5, № 4. – С. 329-334.
112. Садгонова О. А. Влияние фармакологического средства на основе пантогама, янтарной кислоты и хитозана на активность глутатионовой системы и NADPH генерирующих ферментов в тканях крыс при ишемии / О. А. Садгонова, Т. Н. Попова, А. И. Сливкин, Ю. Талми // Биол. экспер. биол. и мед. – 2008. –Т.150, № 2. – С. 178–182.
113. Саенко Ю. В. Изучение генотоксичных свойств доксорубицина с использованием клеточной модели saccharomyces cerevisial / Ю. В. Саенко, А.М. Шутов // Экспер. и клин. фармакология. – 2007. – Т. 70, № 3 – С. 22–31.
114. Сайко А. В. Нейропротекция мексидолом и комплексом L-аминокислот и полипептидов в составе базисной терапии больных с инфарктами мозга в вертебробазилярном бассейне / А. В. Сайко, М.П. Лучкевич, Ю. Н. Маланкевич // Медицина неотложных состояний. – 2013. – № 1. – С. 61–57.
115. Сернов Л. Н. Клинико-экспериментальное исследование противоишемической и гиполипидемической активности мексикора / Л. Н. Сернов, Л. Д. Смирнова, Г. И. Шаношникова, Н. И. Гуранова // Клинические исследования лекарственных средства в России. – 2004. – № 1. – С. 24-28.
116. Сидоренко Г. И. Применение этилметилгидроксипиридина сукцината при лечении больных с сердечной недостаточностью / Г. И. Сидоренко, С. М.Комиссарова, С. Ф.Золотухина, М. Е.Петровская // Кардиология. – 2011. – Т.61, № 6. – С. 44 – 48.
117. Силина Е. В. Коррекция оксидативного стресса при внутримозговых кровоизлияниях метаболическим церебропротектором цитофлавином / Е. В. Силина, С. А. Румянцева // Вестн. интенсивной терапии. – 2006. – № 2. – С. 82-89.
118. Сирова Г. О. Квантово-фармакологічне обґрунтування потенціювальних протибольових властивостей кофеїну / Г. О. Сирова, Т. В. Звягінцева, І. С. Чекман, Т. Ю. Небесна // Фармацевт. журн. – 2008. – № 6. – С. 85 – 90.
119. Смирнов С. В. Коррекция процессов перекисного окисления липидов антиоксидантном мексидолом у больных с ингаляционной травмой / С.В. Смирнов, П. П. Голиков, С. Б. Матвеев [и др.] // Вести инновационной терапии. – 2007. – № 1. – С. 23 – 25.
120. Соловьев М. Е. Компьютерная химия / М. Е. Соловьев, М. М. Соловьев // Из-во «СОЛОН-Пресс», 2005.– 536 С.
121. Стельмах В. В. Метаболические корректоры на основе янтарной кислоты как средства патогенетической терапии при хронических вирусных гепатитах / В. В. Стельмах, В. Е. Радченко, В. К. Козлов // Тер. архив. – 2011. – № 1. – С. 62 – 71.
122. Степанов Н. Ф. Квантовая механика и квантовая химия. – М.: Мир, 2001. – 519 с., Чекман І.С. Квантова фармакологія: стан наукових досліджень // Лікарська справа. Врачебное дело. – 2007. – № 8. – С. 3–11.
123. Стефанов А. В. Доклинические исследования лекарственных средств / Стефанов А. В. – Киев: Авиценна, 2002. – 568 с.
124. Судаков Н.П. Механизмы участия митохондрий в развитии патологических процессов сопровождающихся ишемией и реперфузией / Н.П. Судаков, С. Б. Никифоров, Ю. М. Константинов [и др.] // Бюл. ВСНЦРАМН. – 2006. – № 5. – С. 332-336.
125. Суханов Д. С. Иммунотропная и антигипоксичная терапия экспериментально лекарственно-чувствительного и лекарственно-устойчивого туберкулеза / Д.С. Суханов, Т.И. Виноградова, С.Н. Демидик [и др.] // Патол. функциол. эксперим. терапия. – 2013. – № 1. – С. 65–69.
126. Тавинцев В. Д. Обработка результатов медико-биологического эксперимента / Тавинцев В. Д. – Рязань: МРОУ «Регистр национального интеллекта», 1999. – 273 с.
127. Терьошина І. Ф. Вплив реамберину і цитофлавіну на концентрацію середніх молекул у сироватці крові хворих з рекурентними депрессивними розладами при амбулаторному спостереженні / І. Ф. Терьошина, І.І. Кутько, Г. С., Рачкаускас // Лік. справа. – 2014. – № 7-8. – С.93–98.
128. Толкач А.Б. Влияния реамберина на кислородный баланс, окислительный стресс и легочную дисфункцию у пациентов с абдоминальным синдромом / А.Б. Толкач, В.Т. Долгих // Бюллетень сибирской медицины. – 2012. – № 3. – С. 69 – 76.
129. Трофімова Т. С. Вплив тіотриазоліну на перебіг вільнорадикальних процесів при моделюванні хронічної кардіоміопатії / Т. С. Трофімова, Н.М. Юрженко, І.С. Чекман, М.О. Авраменко // Запоріз. мед. журнал. – 2004. – № 4 – С. 141–143.
130. Трофімова Т. С. Кардіотоксичність доксорубіцину та шляхи її корекції тіориазоліном / Т. С. Трофімова, І. С. Чекман, Н. О. Горчакова, М. О. Авраменко // Запорізький мед. журн. – 2004. – № 5 – С. 153 – 155.
131. Трофімова Т. С. Вплив тіотриазоліну на енергетичний метаболізм міокарда щурів в умовах доксорубіцинової кардіоміопатії / Т. С. Трофімова, Л. Л. Аршиннікова // Наук. вісник Нац. мед. ін.-ту ім. О.О. Богомольця. – 2007. - № 4. 74-76.
132. Усенко Л. В. Субстратная терапия при критическом состоянии – обоснованная целесообразность / Л.В. Усенко, В.П. Муслин // Укр. журнал екстрим. мед. ім. Г.О. Можаєва. – 2007. – Т.8, № 1. – С.18 - 23.
133. Успенская Ю.А. Особенности экспресии и функциональной активности P2X7 рецепторов в клетках костного мозга при действии доксорубицина / Ю. А. Успенская, А. Б. Салмана, Т.А. Малиновская [и др.] // Экспер. и клин. фармакология. – 2007. – Т.70, № 1 – С. 52–56.].
134. Федотчева Н. И. Роль янтарной кислоты в активации гипометаболических состояний / Н.И. Федотчева, Ю. Л. Игнатьев, И. А. Лук’янова, И. Н. Кондрашова // Янтарная кислота в медицине, пищевой промышленности, сельском хозяйстве. – Пущино, 1996. – С. 70 – 74.
135. Филяк О. С. Вплив доксорубіцину на фосфорилювання білка SMAD3 задіяного у сигнальному шляху трансформуючого фактора росту S3 у клітинах лінії А5 YS карциноми легенів людини / О.С. Филяк, Є. С. Филяк, Р. С. Cтойка // Мед. хімія. – 2005. – Т. 9, № 1. – С. 52 – 62.
136. Флениген М. Полуэмпирические методы расчета электронной структуры./ М. Флениген, Э. Коморницки, Дж.Мак-Ивер // Под ред. Сигала Дж. – М.: Мир, 1980. – Т. 2. – С. 5–64.
137. Цокало І. С. Взаємодія капсульованої лікарської форми, що містить екстракт ехінацеї пурпурної та бурштинову кислоту / І. Є. Цокало, О. І. Зайцев // Вісник фармації. – 2011. – Т.66, № 2. – С.7-10.
138. Цубанова Н. А. Порівняння кардіопротекторних властивостей спіроциклічного похідного оксіндолу та мексидолу у щурів з моделлю гострого інфаркту міокарда / Н.А. Цубанова, С.Ю. Штриголь, О.А. Ходаківський // Клін. фармація. – 2012. – Т.16, № 1. – С.35-37.
139. Чекман И. С. Антиоксиданты: клинико-фармакологический аспект / И.С. Чекман, И. Ф. Беленичев, Н. А. Горчакова [и др.] // Укр.мед. часопис. – 2014. – 31. – С.22-28.(154)
140. Чекман И. С. Биохимическая фармакодинамика. – Киев: Здоров’я, 1991. – 201 с.
141. Чекман И. С. Доклиническое изучение специфической активности потенциальных нейропротективных препаратов. Методические рекомендации / И.С. Чекман, Ю. И. Губский, И. Ф. Беленичев [и др.]. – Киев, 2010. – 80 с.
142. Чекман И. С. Натуропатичні препарати в кардіологічній практиці (методичні рекомендації)/ И. С. Чекман, О. Б.Ященко, В. І.Джемайло [и др.]. – Киев, 2001. – 14 с.
143. Чекман И. С. Кардиопротекторы / И. С.Чекман, Н. А. Горчакова, С. Б. Французова [и др.]. – К., 2005. – 204 с.
144. Чекман И. С. Сравнительная оценка влияния тиотриазолина, PBN, N-ацетилцистеина на повреждающее действие нитрозирующего стресса in vitro / И.С. Чекман, И. А. Беленичев, И. А. Мазур [ и др.] // Ліки. – 2007. – № 3-4 – С. 69-75.(139)
145. Чекман И. С. Доклиническое изучение специфической активности эндотелиопротективных препаратов. Методические рекомендации / М.С. Чекман, И. Ф. Беленичев, Н. А. Горчакова [и др].– Киев, 2014. – 60с.
146. Чекман І.С. Вплив рубоміцину гідрохлориду на показники гемодинаміки у кролів / І. С. Чекман, Н. О. Горчакова, І. В. Ніженковська [та ін.] // Ліки. – 2003. – № 5-6. – С. 88 – 89.
147. Чекман І. С. Залежність між альфа1А-адреноблокувальною активністю та квантово-хімічними показниками похідних апорфіну / І. С. Чекман, Т. Ю. Небесна, П. М. Бабіч // Доповіді Національної академії наук України. – 2008. – № 5. – С. 192–196
148. Чекман І. С. Кардіотропні властивості суфану: неглікозидного кардіотоніка / І. С. Чекман, Н. О. Горчакова // Ліки. – 2005. – № 5. – С. 62 – 65.
149. Чекман І. С. Квантова фармакологія / І.С. Чекман // Київ: Науково-виробниче підприємство «Видавництво “Наукова думка” НАН України, 2012. – 181 с.
150. Чекман І. С. Квантово-хімічні та топологічні дескриптори в дослідженнях залежності «структура-активність» (огляд літератури та власних досліджень) / І. С. Чекман, О. О. Казакова, Т. Ю. Небесна // Журнал Академії Медичних Наук України. – 2008. – Vol. 14, № 4. – С. 636 – 649.
151. Чекман І. С. Встановлення квантово-хімічних основ фармакокінетичних властивостей компонентів нової лікарської композиції / І. С. Чекман, Т. В. Звягінцева, Г. О. Сирова [та ін.] // Український біофармацевтичний журнал. – 2012. – № 1-2. – С. 28-32.
152. Чекман І. С. Методи комп’ютерних розрахунків у квантовій фармакології / І. С. Чекман, О. О. Казакова, Т. Ю. Небесна // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2008. – № 1. – С. 48 – 57.
153. Чекман І. С. Нанофармакологія: експериментально-клінічний аспект / І. С. Чекман // Лікарська справа Врачебное дело. – 2008. – № 3- 4. – С. 104 – 109.
154. Чекман І. С. Нікотинамід / І. С. Чекман, Н. О. Горчакова, О. О. Нагорна, Т.Ю. Небесна. – К.: Поліграф плюс, 2008. – 112 с.
155. Чекман І. С. Співставиме вивчення кардіопротекторної дії нікотинаміду і тіотриазоліну за умов токсичного ураження міокарду доксорубіцином / І. С. Чекман, Н. О. Горчакова, І. В. Ніженковська [та ін.] // Наук. вісник нац. мед. університету ім. О.О. Богомольця. – 2005. – № 3 - 4. – С. 45 – 49.
156. Чекман І. С. Експериментальне обгрунтування застосування яктону для корекції мітохондриальної дисфункції в умовах доксорубіцинової кардіоміопатії/ І. С. Чекман, Н. О. Горчакова, І. Ф. Белєнічев [та ін.] //Доповіді Національної академії наук України. - 2010. – № 5. – С. 193-199.
157. Чекман І. С. Флавоноїди: фармакотерапевтичний аспект / І. С. Чекман, І. В. Завалько// Фітотерапія. Науково-практичний часопис. – 2008. – № 1. – С. 3 – 11.
158. Чеснокова Н. П. Возможности эффективного использования антиоксидантов и антигипоксантов в экспериментальной и клинической медицине / Н. П. Чеснокова, Е. В. Понукалина, М. Н. Бизенкова, Г. А. Афанасьева // Успехи современного есстествознания. – 2006. – № 8. – С. 18–25.
159. Шабанов П. Д. Метаболические корректоры гипоксии / П. Д. Шабанов. – СпБ, 2010. – 916 с.
160. Яковлев А. Ю. Реамберин в практике инфузионной терапии критических состояний: практические рекомендации / А. Ю. Яковлев // Санкт-Петербург. – 2008.– 32 с.
161. Яковлєва І. Ю. Дія яктону на показники ліпідної пароксидації та антиоксидантного захисту в органах щурів при фізичному навантаженні на фоні охолодження / І.Ю. Яковлєва // Вісн. пробл. біол. мед.– 2008. –№ 4. –С. 139–141.
162. Яковлєва І. Ю. Експериментальні дослідження актопротекторних властивостей яктону та мексидолу при охолодженні / І.Ю.Яковлєва // Спортивна медицина. –2006. – № 2. – С. 100 – 102.
163. Яковлєва І. Ю. Механізми актопротекторної дії похідних янтарної кислоти / І.Ю. Яковлєва // Лікарська справа. – 2013. – № 3. – С. 89 – 96.
164. Яковлєва І. Ю. Мітопротекторний механізм нейропротекторної дії яктону в умовах експериментальної церебральної ішемії / І. Ю. Яковлєва, І. Ф. Бєленічев // Вісник проблем біології і медицини. – 2010. – Вип. 2. – С. 147–150.
165. Яковлєва І. Ю. Нейропротективна дія яктону / І.Ю. Яковлєва, І.Ф. Бєленічев // Вісн. пробл. біол. і мед. – 2009. – Вип.1. – С. 145–150.
166. Яковлєва Л. В. Вплив похідних бурштинової кислоти на витривалість експериментальних тварин / Л. В. Яковлєва, О. Я. Міщенко, А. Д. Гордієнко, Н. С. Чорна // Лекарства человеку. – 2009. – Т.17, №1. – С.427-432.
167. Albini A. Cardiotoxicity of anticancer drugs. The need for Cardiooncology and cardio-oncology prevention / A.Albini, G.Penessi, F.Donatelli [et.al.] // J. Natl. Cancer Inst. – 2010. – Vol.102, №1. – P. 14–25
168. Aldieri E. Doxorubicin induces an increase of nitricoxide synthesis in rat cardiac cells that is inhibited by iron supplementation / E.Aldieri, L.Bergandi, C.Riganti [et al.] // Toxicol. Appl. Pharmacology – 2002. – Vol. 185 – P. 85–90
169. Ali M.M. Induction of metallothionein by zinc protects from daunorubicin toxicity in rats / M.M. Ali, E. Frei, J. Straub [et. al.] // Toxicology. – 2002. – Vol. 179. – P. 85–93.
170. Arellano M. The anticancer drug 5-fluorouracil is metabolized by, the isolated perfused rat liver and in rats into highly toxic fluoracetate / M. Arellano , M. Malet Mauko, R. Martino, P. Gires // Br. J. Cancer. –1998. –Vol. 77. – P. 285–415.
171. Balloni L. Left ventricular function in colon cancer patients receivity adjuvant diographic study / L. Balloni, C.P orta, S. Possi [et.al.] // Oncol. Rev. – 2000. – Vol.7. – P.887–890.
172. Bast-6 i do A. It. Protections by flavonoids against anthracycline cardiotoxicity: from chemistry to clinical trials / A. It. Bast-6 i do, R.M. Haenem-Anna, M.E. Bruynzeel – Wim, J.F. Vander Vijgh // Cardiovasc. Toxicol. – 2007.– Vol.7.– P. 154–159.
173. Belenichev I.F. Malate-aspartate shunt in neuronal-adaptational to ischemic conditions: molecular-biochemical machanisms of activation and regulation // Neurochemical journal.– 2012. – №1. – Vol.29. – P.28-34.
174. Berezhnaya N.M. Experimental immunotherapy of mice with transplanted MC. Rhabdomyosarcoma resistant to doxorubicin / N.M. Berezhnaya, E.V. Kovalchuk, Yn.D. Vinnichuk [et al.] // Exp. Oncol. – 2004. – Vol. 26, № 1. – P. 63–66.
175. Berrah S.G. Doxorubicin cardiotoxicity in children: reduced incidence of cardiac dysfunction associated with continuos-infusion schedules / S.G. Berrah, M.S. Ewer, N. Jaffe [et al.] // Oncol. Rep. – 2001. – Vol. 8. – P. 611–614.
176. Bertinchard J.P. Evaluation of cardiac troponin I and T levels an markers of myocardial damage in doxorubicin-induced cardiomyopathy rats and their relation ship with echocardiographic and histological findings / J.P. Bertinchard, A. Polge, J.M. Juan [et al.] // Clin. Chim. Acta. – 2003. – Vol. 329. – P. 39–51.
177. Bovelli D. Cardiotoxicity of chemotherapy agents and radiotherapy–reduced heart defense ESMO Clinical Practice Quidelines / D.Bovelli, G.Plataniotis, F.Poilatetall // Ann. Oncol. – 2010. – Vol. 21(Suppl 5). – P. 277–282.
178. CadenasE. MitochondrialFreeRadicalGenerationOxidativeStressandAging / E. Cadenas, K.J.A. Davis // FreeRadic. Biol. Med.– 2000. – 29,№3-4.– Р.222-230
179. Cardinale D. Anthracycline-Induced Cardiomyopathy: Clinical Relevance and Response to Pharmacologic Therapy / D. Cardinale, A. Colombo, G. Lamantia[et.al.] // J Am Coll Cardiol. – 2010. – Vol. 55, №3. – Р. 213–220.
180. Cardinale D. Prevention of high-risk chemotherapy-induced cardiotoxicity in high-resk patients by angiotensin-converting enzyme inhibition / D. Cardinale, A. Colombo, M.T. Sandri // Circulation. – 2006. – Vol.114, №23. – P. 2474–2481.
181. Chekman I.S. Moleculary-biochemical aspects of neurоprotecrive activity of mexidol during chronic immobilizational stress / I.S. Chekman, I.Yu. Yakovleva, I.F. Belenichev [et. al.] // Inventi rapid molecular pharmacology. – 2013. – Issue2. – p. 1–8.].
182. Cоlak M.C. Therapeutic effects of ivabradine on hemodynamic parameters and cardiotoxicity induced by doxorubicin treatment in rats / M.C. Colak, H. Parlakpinaz, S. Tasdemir [et.al.] // Hum. Exp Toxicol. – 2012. – Vol.31, №9. – P. 945–954.
183. Durak I. Reduced antioxidant defence capacity in myocardial tissue from guinea pigs treated with 5-fluorouracil / I. Durak, M. Karaayvaz, M. Kavutau [et.al.] // J. Toxicol. Environ. Health. – 2000. – Vol. 59. – P. 585–589.
184. Dziegiel P. Role of exogenous melatonin in reducing the cardiotoxic effect of daunorubicin and doxorubicin in the rats / P. Dziegiel, Z. Jethon, E. Suder [et al.] // Exp. Toxicol. Pathol. – 2002. – Vol. 53. – P. 433–439.
185. Elnagar A.Y. Design and preliminary structure-activity relationship of redox-silent semisynthetic tocotrienol analogues as inhibitors for breast cancer proliferation and invasion / A. Y. Elnagar, V. B. Wali, P. W. Sylvester, K. A. El Sayed // Bioorg. Med. Chem. – 2010. – Vol. 18, № 2. – Р. 755–768
186. Ewer M. S. Left ventricular ejection fraction and cardiotoxicity: is our ear really to the ground? / M.S. Ewer, D.J. Lenihan // J. Clin. Oncol. – 2008. – Vol. 26. – P. 1201–1203.
187. Filomeni G. Cell signality and the glutathione redox system / G. Filomeni, G.Rotio, M.R. Ciriolo // Biochem. Pharmacol. – 2001. – №64. – P.1057-1064.
188. Filyak O.S. Comparative study of ps3 expression in human carcinoma cell lines A549 and MCP7 under anticancer drug treatment / O.S. Filyak, R.S. Stoika // Укр. біох. журн. – 2005. Т. 77, № 2 – P. 136– 140.
189. Floyd J.D. Cardiotoxicity of cancer therapy // J.D. Floyd, D.T. Nguyen, R.L. Lobins [et.al.] // J Clin Oncol. – 2005. – Vol. 23. – P.7685–7696.
190. Foster D. J. Nitriic-oxide-mediated modulation of the murine locomotor network / D.J. Foster, C.T. Dunford, T.K. Siller, G.B. Miles // J. Neurophysiol. – 2014. – Vol.111. – P.659-674.
191. Georgacopoulus P. Cardioprotective effect of metoprolol and enalapril in doxorubicin-treated lymphoma patients: A prospective, parallelgroup, randomized, controlled study with 36-month follow-up / P. Georgacopoulus, P. Roussuu, E. Matsakas // Am. J. Hematol. – 2010. – Vol. 85, №11. – Р. 124–129.
192. Gianni L. Anthracycline cardiotoxicity: from bench to deside / L. Gianni, E.H. Herman, S.E. Lipshultz, G. Minotti, N. Sarvazyan, D.B. Sawyer // J Clin Oncol. –2008. – Vol. 26. – P. 3777–3784.
193. Giordano F.J. Oxygen, oxidative stress, hypoxia and heart failure / F.J. Giordano // J. Clin. Invest. – 2005. – Vol.115. – P.500-508.
194. Gomez R. Nitric Oxide Increases Cardiac IK1 by Nitrosylation of Cysteine 76 of Kir2.1 Channels / R. Gomez, R. Cuballero, A. Bazana [et al.] // Circ. Res. – 2009. – Vol. 105. – P. 383–392.
195. Gross G.J. Cardioprotection and myocardial salvage by a disodium succinate astaxanthin derivate (Cardax) / G.J. Gross, S.F. Lockwood // LifeSci.– 2004. – Vol.75, №2. – P.215-224.
196. GurujeyalakshmiG. Taurineandniacinblocklunginjuryandfibrosisbydown-regulatingbleomycin-inducedactivationoftranscriptionnuclearfactor-kappaBinmice / G. Gurujeyalakshmi, Y. Wang, S.N. Giri // J. Pharmacol. Exp. Ther*.* – 2000. – № 293. – P. 82–90.
197. Halliwell B. Free radicals in biology and medicine / B. Halliwell, M. C. Gutteridge. – Oxford: Claredon Press, 1985. – 347 p.
198. Heib C. An important side effect in palliative cancer treatment? / C. Heib,H.J. Schmidt, T. Heib, B. Luer, N.Stasche// Laryngorhinootologie. – 2001. – Vol. 80. – P. 249–252.
199. HorvathovaK. Thefreeradicalscavengingactivityoffourflavonoidsdeterminedbythecometassay / K. Horvatova, L. Novotny, A. Vachalkova // Neoplasma. – 2003. – Vol. 50, № 4. – P. 291–295.
200. Hrelia S. Doxorubicin induces early lipid peroxidation associated with changes in glucose transport in cultured cardiomyocytes / S. Hrelia, D. Fiorentini, T. Maraldi [et al.] // Biochem. Biophys. Acta. – 2005. – Vol. 64. – P. 139–145.
201. Huss J.D. Mitochondrial energy metabolism in heart failure: a question of balance / J.D. Huss, D.P. Kelly // J.Clin. Invest. – 2005. – Vol.115. – P.547-555.
202. Jones L.W. Early breast cancer. Therapy and cardiovascular injury / L.W. Jones, M.J. Haykowsky, J.J. Swartz [et.al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2007. – Vol.50. – P.1435–1441.
203. Jones R.L. Cardiac and cardiovascular toxicity of nonanthracycline anticancer drugs / J.W. Jones, M.S. Ewer // Exp. Rev. Anticancer. Ther. – 2006. – Vol.6. – P. 1249–1269.
204. Kalay N. Protective effects of carvedilol against anthracycline-induced cardiomyopathy / N. Kalay, E. Basar, I. Ozdogru [et.al.] // Am. Coll. Cardiol. – 2006. – Vol. 48, №11. – P.2258–2262.
205. Kinhult S. Antithrombotic treatment in protection against Thrombogrnic effects of 5-fluorouracil on vascular endothelium: a scanning microscopy evaluation / S. Kinhult, M.A lbertson, J. Eskilsson, M. Curikiel // Scanning. – 2001. – Vol. 23. – P. 1–8.
206. Lesnefsky E.J. Ischemia rather than reperfusion, inhibits respirarion thought cytochrome oxidase in the isolated, perfused rabbit heart: role of cardiolipin / E.J. Lesnefsky, Q. Chen, T.J. Slafe [et.al.] // Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol. – 2004. – Vol.287. – PH. 258- PH.267.
207. Lipshultz S.E. The effect of dexrazoxane on myocardial injury in doxorubicin-treated children with acute Lymphoblastic lewkemia / S.E. Lipshultz, N. Ritai, V.M. Dalton [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2004. – Vol.351 .– P. 145–153.
208. Lubrur S.J. A phase II Study of oxaliplatin-5-Fluorouracil, Leucoverin and High-Matstatic Colorectal Cancer / J.S. Lubrur, N.K. Lo Conte, K.D. Holen [et.al.] // Chemical Colorectal Cancer. – 2010. – Vol. 9,№3. – Р. 157–161.
209. Macpherson N. Liposomal encapsulated doxorubicin (Caelyx) in the treatment of relapsed aggressive non-Hodgkin’s lymphoma: A phase II study / N. Macpherson, A. Belch, M. Taylor [et.al.] // Leuk. Lymphoma. – 2006. – Vol. 47, №7. – P. 1327–1332.
210. Mann D.L. Mechanisms and models in heart failure ”biomechanical model” and beyond / D.L. Mann, M.R. Dristov // Circulation. –2005. – Vol. 111. - P. 2837-2849.
211. Martel C. Inhibition of the mitochondrial permeability transition for cytoprotection: direct versus indirect mechanisms / C. Martel, L. Huynh, A. Garnier [et.al.] // Mitochondria.– 2011. –Vol.11. – P. 382-390.
212. Mayer B. Mitochondrial regulation of apoptosis / B.M. Mayer, R. Oberbaner // News. Physiol. Sci. – 2003. – Vol.18. – P.89-94.
213. Mercuro J. Early epirubicin-induced myocardial dysfunction revealed by serial tissue Doppler echocar-diography: correlation with inflammatory and oxidative stress markers / J. Mercuro, C. Cadeddu, A. Piras[et.al.] // Oncologist. – 2007. – Vol.12. – 1124–1233.
214. Minnoti G. Paradoxical inhibition of cardiac lipid peroxidation in cancer patients treated with doxorubicin. Pharmacologic and molecular reappraisal of anthracycline cardiotoxicity / G. Minnoti, C. Mancuso, A. Frustac [et al.] // J. Clin. Invest. – 1996. – Vol. 98. – P. 650–661.
215. Minnoti G. Role of iron in anthracycline cardiotoxicity: new times for an old song / G. Minnoti, G. Caino, E. Monti // FASEB J. – 1999. – Vol. 14. – P. 199–212.
216. Mizuno Y. Doxorubicin-heparin complex. – Reduction of cardiotoxicity of doxorubicin / Y. Mizuno, T. Наrа, S. Tachibana [et al.] // J. Cancer Res. & Clin. Oncol. 1995. – Vol. 121. – P. 469–473.
217. Molecular orbital studies in chemical pharmacology // A symposium held at battele seattle research center. – 1969. // Edited by Kier L.B., New York, –284 р.
218. Nicolle E. Flavonoids as promising lead compounds in type 2 diabetes mellitus: molecules of interest and structure-activity relationship / E. Nicolle, F. Souard, P. Faure, A. Boumendjel // Curr. Med. Chem. – 2011. – Vol. 18, № 17. – Р. 2661–2672.
219. Peng X. Emerging anticancer therapeutic targets and the cardiovascular system, is there cause for concern / X. Peng, L. Pentassuglia, D.B. Sawyer // Circ. Res. – 2010. – Vol.106. – P. 1022–1034.
220. Prokai L. Quantitative structure-activity relationships predicting the antioxidant potency of 17β-estradiol-related polycyclic phenols to inhibit lipid / L. Prokai, N. M. Rivera-Portalatin, K. Prokai-Tatrai // Int. J. Mol. Sci. – 2013. – Vol. 14, № 1. – Р. 1443-1454
221. Prunier F. Emergency coronary angioplasty following treatment with 5-fluorouracil / F. Prunier, J. Monstugu, G. Coutant, J.P. Olivier // Rev. Med. Interne. – 2000. – Vol. 21. – P. 439–444.
222. RasinesG. Fluoride toothpaste prevents caries in children and adolescents at fluoride concentrations of 1000 ppm and above / G. Rasines// Evid Based Dent – 2010. – Vol.11, №1. – P. 6-7.
223. Saadane N. Diminished molecular response to doxorubicin and loss of cardioprotective effect of dextrazoxane Egr.1 deficient female mice / N. Saadane, P. Yue, L. Alpert[et al.] // Can. J. Physiol. Pharmacology. – 2001. – Vol. 79. – P. 533–544.
224. Sacco G. Cardioprotective effects of zofenopril, a new angiotensin-converting enzyme inhibitor, on doxorubicin-induced cardiotoxicity in the rats / G. Sacco, M. Bigioni, S. Evangelista [et al.] // Eur. J. Pharmacology. – 2001. – Vol. 414. – P. 71–78.
225. Sawaya H. Assessment of Echocardiography and Biomarkers for the Extended Prediction of Cardiotoxicity in Patients Treated With Anthracyclines, Taxanes, and Trastuzumab / H.Sawaya, I.A.Sebag, J.C.Plana [et.al.] // Circ.Cardiovasc Imaging. – 2012. – Vol. 5, №5. – P. 596–603.
226. Sayed-Ahmed M.M. Propionyl-L-carnitine as potential protective agent against adriamycin-induced impairment of fatty acid beta-oxidation in isolated heart mitochondrias / M.M. Sayed-Ahmed, S.A. Shouman, B.M. Rezk [et al.] // Pharmacol. Res. – 2000. – Vol. 41. – P. 143–150.
227. Sedlack J. Estimation of total protein-sound and nonprotein sulfhydryl groups in tissue with Elmans reagent / J. Sedlack, H. Lindsay // Analyt. Biochem. – 1968. – V. 25. – P. 192–195.
228. Siegel R. Cancer statistics / R.Siegel, E.Ward, O.Brawley // A. Cancer J. Clin.– 2011.– Vol. 61,№4. – Р. 212–236.
229. Somogyi A. Antioxidant measurements / A. Somogyi, K. Rosta, P. Pusztai [et al.] // Phуsiol. Meds. – 2001. – Vol. 2 – P. 41–45.
230. Sun K. New insights into sickle and cell disease: a disease of hypixia / K. Sun, Y. Xia // Curr. Opin. Hematol. – 2013. – Vol.20, №3. – P.215-221.
231. Tallaj J.A. Response of Doxorubicin-induces Cardiomyopathy to the Current Management Strategy of Heart Failure / J.A. Tallaj, V. Franko, B.K. Rayburn [et.al.] // J. Heart Lung Transplant. – 2005. – Vol. 24. – P. 2196–2201.
232. Tallarico D. Myocardial cytoprotection by trimetazidine againts anthracyclne in anticancer chemotherapy / D. Tallarico, V. Rizzo, F. Di Maio [et al.] // Angiology. – 2003. – Vol. 54. – P. 219–227.
233. Tulkun A. Cardiotoxicity of 5-flourouracil two case reports / A. Tulkun, S. Inanli, O. Caymaz [et.al.] // Auris Nasus Larynx. – 2001. – Vol. 28. – P. 193–196.
234. Vaidiananthan S. Interaction of dexrazoxane with red blood cells and haemoglobin alters pharmacokinetics of doxorubicin / S. Vaidiananthan, М. Boroujerdi // Cancer Chemother. Pharmacol. – 2000. – Vol. 46. – P. 93–100.
235. Van Acker F.A.New synthetic flavonoids as potent protectors against doxorubicin-induced cardiotoxicity / F.A.Van Acker, J.W. Hulshof, G.R. Haenen [et al.] // Free Radic. Biol. Med. – 2001. – Vol. 46. – P. 93–100.
236. Weiss J.N. Role of the mitochondrial permeability transition in myocardial disease / J.N. Weiss, P. Korge, H.M. Honda, P. Ping // Circ. Res. – 2003. – Vol.93. – P. 292-301.
237. Witko-SarsatV. Advanced oxidation protein products as a novel markers of oxidative stress in ischemia / V. Witko-Sarsat, M. Friedlander // J.Neurochem.–2000.– 22, №6.– Р.342-350
238. Wojnowski L. NAD(P)H oxidase and multidrug resistance ptotein genetic polymorphism are associated with doxorubicin-induced cardiotoxicity / L. Wojnowski, B. Kulle, M. Schirmer [et.al.] // Circulation. – 2005. –Vol. 112. – P. 3754–3762.
239. Xin M.F Effects by doxorubicin on the myocardium are medicated by oxygen free radiculs / M.F. Xin, P.L. Tang, M. Qianz [et al.] // Life Sci. – 2001. – Vol. 68. – P. 889–901.
240. Yegen B. Effect of cold-restraint stress on glutathione and lipid peroxide levels in the liver and glandular stromach of rats / B. Yegen, A. Dedeoglu, I. Aykac // Pharmacol. Research. – 1990. – V. 22, № 1. – P. 45–48.
241. Zhang L. Computer-based QSARs for predicting mixture toxicity of benzene and its derivatives / L. Zhang, P. Zhou, F. Yang [et al.] // Chemosphere. – 2007. – Vol. 67, № 2. – P. 396–401.
242. Zheng P. Termentative production of succinic acid from straw hydrolysate by Actionbacillus succinogenes / P. Zheng, J.J. Dong, Z.H. Sun [et.al.] // Bioresour Technocol. – 2009. – Vol.100. – №8. – Р. 2425–2429.