

УДК [615.224:616.12-008:616.831-005]:57.084.1

DOI: 10.24959/ubphj.17.104

І. А. ЗУПАНЕЦЬ, С. К. ШЕБЕКО, І. А. ОТРИШКО

Національний фармацевтичний університет

ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ ПРЕПАРАТУ «КАПІКОР» НА ЕНДОТЕЛІАЛЬНУ ДИСФУНКЦІЮ У ЩУРІВ ЗА УМОВ РОЗВИТКУ ДОКСОРУБІЦИНОВОЇ КАРДІОМІОПАТІЇ

Актуальність. Альтернативним рішенням у плані оптимізації сучасної антиішемічної терапії є комбінування метаболічної та гемодинамічної концепцій – сумісне застосування попередників і аналогів карнітину – мельдонію і гамма-бутиробетайну (ГББ). Фармакодинамічні переваги комбінованого застосування даних речовин характеризуються явищем синергічного феномена у вигляді взаємного потенціювання їх ефектів, що відображається у препараті «Капикор».

Метою даного дослідження стало експериментальне вивчення препарату «Капикор» на ендотеліальну дисфункцію у щурів за умов розвитку доксорубіцинової кардіоміопатії.

Матеріали та методи. Вивчення кардіопротекторних властивостей препарату «Капикор» проведено на моделі доксорубіцинової кардіоміопатії (ДКМП) на 90 білих нелінійних щурах.

Результати та їх обговорення. Показано, що кардіопротекторні властивості Капикору за умов розвитку ДКМП обумовлені наявністю комплексної дії даного засобу на перебіг дослідженої кардіопатії, що пов'язано з наявністю метаболічної, ендотелійпротекторної, антиішемічної, антигіпоксичної, антиоксидантної, антицитолітичної та прекодиціоувальної активності. За сукупністю вивчених параметрів на даній модельній патології Капикор перевершує об'єкти порівняння Мілдронат і ГББ.

Висновки. Сумісне застосування мельдонію та ГББ у складі Капикору сприяє взаємній модифікації впливу його монокомпонентів на показники, що характеризують запально-деструктивний, дегенеративно-дистрофічний та ішемічний характер перебігу міокардіодистрофії і чинить загальнопотенціувальний вплив на рівень кардіопротекторної активності даного засобу.

Ключові слова: ендотеліальна дисфункція; мельдоній; гамма-бутиробетайн; доксорубіцинова кардіоміопатія

I. A. Zupanets, S. K. Shebeko, I. A. Otrishko

Study of the drug “Kapikor” influence on the endothelial dysfunction in rats with doxorubicin cardiomyopathy

Topicality. An alternative solution in terms of modern anti-ischemic therapy optimization is a combination of metabolic and hemodynamic concepts – joint use of precursors and carnitine analogs – meldonium and gamma-butyrobetaine (GBB). Pharmacodynamic benefits of these substances combined use are characterized by synergetic phenomenon in the form of mutual potentiation of their effects, it is displayed in the drug “Kapikor”.

Aim. The aim of this work was the experimental study of the drug “Kapikor” on endothelial dysfunction in rats with doxorubicin cardiomyopathy.

Materials and methods. The drug “Kapikor” and its cardioprotective properties study was carried out on the model of doxorubicin cardiomyopathy (DCM) in 90 white nonlinear rats.

Results and discussion. At the conditions of doxorubicin cardiomyopathy development it was shown that the cardioprotective properties of the drug “Kapikor” course, which is associated with the presence of metabolic, endothelialprotective, anti-ischemic, antihypoxic, antioxidant and anticytolytic, preconditioning activity. According to the combination of studied parameters in this disease model “Kapikor” excels the objects of comparison Mildronat and GBB.

Conclusions. The combined use of GBB and meldonium in the composition of “Kapikor” provides its monocomponents mutual modifying influence on indicators characterizing the inflammatory and destructive, degenerative-dystrophic and ischemic nature of myocardial dystrophy flow and has general protective influence on the cardioprotective effect level of the drug.

Key words: endothelial dysfunction; meldonium; gamma-butyrobetaine; doxorubicin cardiomyopathy

И. А. Зупанец, С. К. Шебеко, И. А. Отришко

Исследование влияния препарата «Капикор» на эндотелиальную дисфункцию у крыс в условиях развития доксорубициновой кардиомиопатии

Альтернативным решением в плане оптимизации современной антиишемической терапии является комбинирование метаболической и гемодинамической концепций – совместное применение предшественников и аналогов карнитина мельдония и гамма-бутиробетайна (ГББ). Фармакодинамические преимущества комбинированного применения данных веществ характеризуются явлением синергетического феномена в виде взаимного потенцирования их эффектов, что отображено в препарате «Капикор».

Целью данного исследования стало экспериментальное изучение препарата «Капикор» на эндотелиальную дисфункцию у крыс в условиях развития доксорубициновой кардиомиопатии.

Материалы и методы. Изучение кардиопротекторных свойств препарата «Капикор» проведено на модели доксорубициновой кардиомиопатии (ДКМП) на 90 белых нелинейных крысах.

Результаты и их обсуждение. Показано, что кардиопротекторные свойства Капикора в условиях развития ДКМП обусловлены наличием комплексного действия данного средства на течение исследованной кардиопа-тии, что связано с наличием метаболической, эндотелиопротекторной, антиишемической, антигипоксической, антиоксидантной, антицитолитической и прекодиционирующей активности. По совокупности изученных параметров на данной модельной патологии Капикор превосходит объекты сравнения Милдронат и ГББ.

Выводы. Совместное применение мельдония и ГББ в составе Капикора способствует взаимной модификации влияния его монокомпонентов на показатели, характеризующие воспалительно-деструктивный, дегенеративно-дистрофический и ишемический характер течения миокардиодистрофии и оказывает общепотенцирующее влияние на уровень кардиопротекторной активности данного средства.

Ключевые слова: эндотелиальная дисфункция; мельдоний; гамма-бутиробетанин; доксорубициновая кардиомиопатия

ВСТУП

Основною причиною в структурі загальної смертності населення в світі є захворювання серцево-судинної системи. За даними ВООЗ на їх частку припадає 48,0 % від усіх випадків передчасної смерті, що в 2008 р. склало 17 млн осіб, а у 2030 р. прогнозовано збільшиться до 25 млн осіб [1]. Згідно зі статистичними даними Україна посідає одну з провідних позицій в Європі за показником передчасної смертності від кардіоваскулярної патології. У 2014 р. на її частку припало 66 % від усіх летальних випадків, при цьому стандартний коефіцієнт смертності склав 961 на 100 000 населення [2], що в середньому в 3 рази вище, ніж у більшості країн ЄС [3, 4]. Все вищевикладене обумовлює актуальність пошуку і впровадження в клінічну практику ефективних засобів корекції ішемічних станів для пацієнтів даного профілю.

У сучасній антиішемічній терапії широко відома метаболічна концепція, яка включає нормалізацію окиснювальних процесів (зниження окиснення жирних кислот і посилення окиснення глюкози) і, як наслідок, підвищення ефективності використання кисню [5, 6, 7]. Проте дослідження останніх років довели надзвичайну важливість гемодинамічної концепції, що полягає, перш за все, в корекції дисфункції ендотелію судин і компенсації таким чином порушеного кровообігу [8, 9, 10]. У кінцевому підсумку обидва підходи підсилюють адаптацію тканин до функціонування за умов зниженої доставки кисню і, як наслідок, сприяють збереженню їх структури, цілісності і функціональної активності [5, 6, 8].

Альтернативним рішенням у плані оптимізації сучасної антиішемічної терапії є комбінування метаболічної та гемодинамічної концепцій – сумісне застосування попередників і аналогів карнітину – мельдонію і гамма-бутиробетанину (ГББ). Фармакодинамічні переваги комбінованого застосування даних речовин характеризуються явищем синергічного феномену у вигляді взаємного потенціювання їх ефектів.

Представлена концепція лягла в основу розробки оригінального регулятора функції судинного ендотелію препарату «Капикор», який об'єднав у собі переваги метаболічного цитопротектора мельдонію і ендотеліального коректора ГББ.

Метою даного дослідження стало експериментальне вивчення препарату «Капикор» на ендотеліальну

дисфункцію (ЕД) у щурів за умов розвитку доксорубіцинової кардіоміопатії.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Вивчення кардиопротекторних властивостей препарату «Капикор» проведено на моделі доксорубіцинової кардіоміопатії (ДКМП) [11] на 90 білих нелінійних щурах обох статей масою 180-200 г, які були розподілені на 5 дослідних груп наступним чином: 1 група – інтактний контроль (10 тварин); 2 група – контрольна патологія (20 тварин); 3 група – щури з ДКМП, які отримували Капикор у дозі 70,2 мг/кг (за сумою діючих речовин), що відповідає ED_{50} за кардиопротекторною активністю (20 тварин); 4 група – щури з ДКМП, які отримували Милдронат в еквівалентній дозі 52,6 мг/кг (20 тварин); 5 група – щури з ДКМП, які отримували субстанцію ГББ в еквівалентній дозі 17,6 мг/кг (20 тварин).

На початковому етапі дослідження у тварин проводили відтворення ураження міокарда шляхом внутрішньоочеревинного введення розчину доксорубіцину (корпорація «Артеріум», Україна) в дозі 20 мг/кг [11, 12]. Починаючи з 1-го дня експерименту і протягом наступних 20 днів всі тварини отримували відповідні лікарські препарати щодня 1 раз на добу шляхом в/ш введення за допомогою зонду у вигляді водних суспензій в загальному об'ємі 0,5 мл. Тварини груп інтактного контролю і контрольної патології отримували еквівалентну кількість фізіологічного розчину.

У ході експерименту (станом на 10-й і 20-й день) у тварин оцінювали вміст у крові NO_x , вміст у гомогенаті міокарда NO -синтази II і III типів; вміст у сироватці крові ендотеліну-1 та васкуло-ендотеліального фактора росту (ВЕФР).

Експерименти проводились у відповідності до директиви Ради ЄС 2010/63/EU про дотримання законів, постанов та адміністративних положень держав ЄС з питань захисту тварин, які використовуються для експериментальної та іншої наукової мети [11].

Загальну статистичну обробку результатів проводили методами варіаційної статистики з використанням t-критерію Стьюдента та непараметричних методів аналізу (Mann-Whitney U Test) за допомогою комп'ютерної програми STATISTICA 7.0, StatPlus 2009 і MS Excel 2007 [13, 14, 15] і представляли у вигляді порівняльних таблиць з результатами різних груп.

Таблиця 1

ВПЛИВ КАПІКОРУ ТА РЕФЕРЕНТНИХ ОБ'ЄКТІВ НА ВМІСТ ІЗОФОРМ NO-СИНТАЗИ В ГОМОГЕНАТІ МІОКАРДА ЩУРІВ З ДКМП (n = 54)

Дослідна група	Ендотеліальна NO-синтаза (NOS-3), мкг/мг білка	Індуцибельна NO-синтаза (NOS-2), мкг/мг білка	NOS-3/NOS-2
Інтактний контроль (n = 10)	0,403 ± 0,012	0,040 ± 0,002	10,47 ± 0,70
10 доба			
Контрольна патологія (n = 5)	0,152 ± 0,005 ¹	0,060 ± 0,005 ¹	2,55 ± 0,13 ¹
Капікор (n = 7)	0,294 ± 0,012 ^{1,4}	0,047 ± 0,003 ^{2,4}	6,41 ± 0,56 ^{1,4}
Мілдронат (n = 6)	0,163 ± 0,008 ¹	0,056 ± 0,004 ¹	3,00 ± 0,25 ¹
ГББ (n = 6)	0,214 ± 0,006 ^{1,3}	0,063 ± 0,004 ¹	3,48 ± 0,24 ^{1,2}
20 доба			
Контрольна патологія (n = 4)	0,117 ± 0,005 ¹	0,216 ± 0,020 ¹	0,55 ± 0,03 ¹
Капікор (n = 7)	0,338 ± 0,014 ^{1,4}	0,084 ± 0,005 ^{1,4}	4,12 ± 0,32 ^{1,4}
Мілдронат (n = 5)	0,198 ± 0,011 ^{1,2,4}	0,123 ± 0,009 ^{1,2,4}	1,62 ± 0,08 ^{1,2,4}
ГББ (n = 4)	0,158 ± 0,006 ^{1,2}	0,169 ± 0,007 ¹	0,94 ± 0,07 ^{1,2}

Примітки: ¹ – відмінності вірогідні відносно інтактних тварин ($p \leq 0,05$); ² – відмінності вірогідні відносно групи контрольної патології ($p \leq 0,05$); ³ – відмінності вірогідні відносно тварин, які отримували Мілдронат ($p \leq 0,05$); ⁴ – відмінності вірогідні відносно тварин, які отримували ГББ ($p \leq 0,05$); n – кількість тварин після закінчення експерименту.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

З метою вивчення впливу Капікору на процеси ЕД за умов розвитку ДКМП у щурів як найважливішого елемента механізму його кардіопротекторної дії була проведена оцінка динаміки маркерів ЕД під його впливом у порівнянні з референтними препаратами – Мілдронат і ГББ. Для цього в ході дослідження на 10-у і 20-у добу розвитку ДКМП у тварин визначали вміст у міокарді NO-синтази – ендотеліальної (III тип, NOS-3) та індуцибельної (II тип, NOS-2), а також у сироватці крові NO_x – суми стабільних метаболітів оксиду азоту (NO₂/NO₃), вміст ендотеліну-1 і ВЕФР.

Отримані результати дослідження динаміки маркерів ендотеліальної дисфункції у щурів з ДКМП під впливом Капікору і референтних препаратів представлені в табл. 1 і 2.

Представлені дані свідчать про те, що за умов нормального функціонального стану судинного ендотелію в тканинах серця інтактної групи рівень NOS-3 у гомогенаті міокарда становить 0,403 ± 0,012 мкг/мг білка, а NOS-2 – 0,040 ± 0,002 мкг/мг білка, при цьому співвідношення даних ізоформ NO-синтази складало 10,47 (табл. 1).

Дана картина свідчить, що при знаходженні ендотелію судин міокарда в стані фізіологічного балансу експресія нейрональної NO-синтази перевищує індуцибельну приблизно в 10 разів, що відповідає загальноприйнятим уявленням. У такій ситуації саме NOS-3 забезпечує фізіологічну концентрацію NO, яка підтримує судинний тонус у нормальному стані, про що можна було судити за вмістом його стабільних метаболітів – NO_x.

Таблиця 2

ДИНАМІКА ДЕЯКИХ МАРКЕРІВ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ЩУРІВ З ДКМП ПІД ВПЛИВОМ КАПІКОРУ ТА РЕФЕРЕНТНИХ ПРЕПАРАТІВ (n = 54)

Дослідна група	NO _x крові, мкмоль/л	Ендотелін-1 крові, пг/мл	NO _x /ендотелін-1	ВЕФР крові, пг/мл
Інтактний контроль (n = 10)	12,6 ± 0,4	4,11 ± 0,20	3,09 ± 0,06	38,1 ± 1,9
10 доба				
Контрольна патологія (n = 5)	9,4 ± 0,4 ¹	6,12 ± 0,41 ¹	1,55 ± 0,07 ¹	53,0 ± 4,3 ¹
Капікор (n = 7)	12,0 ± 0,4 ^{2,3}	4,51 ± 0,28 ^{2,3}	2,70 ± 0,13 ^{1,3}	45,9 ± 2,8 ¹
Мілдронат (n = 6)	10,4 ± 0,4 ¹	5,90 ± 0,42 ¹	1,79 ± 0,09 ¹	47,4 ± 3,4 ¹
ГББ (n = 6)	11,4 ± 0,5 ²	5,04 ± 0,32 ¹	2,29 ± 0,15 ^{1,3}	54,9 ± 3,5 ¹
20 доба				
Контрольна патологія (n = 4)	59,6 ± 3,2 ¹	11,96 ± 0,71 ¹	5,03 ± 0,39 ¹	156,7 ± 14,5 ¹
Капікор (n = 7)	19,3 ± 1,0 ^{1,4}	6,21 ± 0,35 ^{1,4}	3,14 ± 0,17 ^{2,4}	76,5 ± 4,3 ^{1,4}
Мілдронат (n = 5)	29,1 ± 1,7 ^{1,2,4}	8,48 ± 0,42 ^{1,2,4}	3,43 ± 0,12 ^{1,2,4}	106,1 ± 5,0 ^{1,2}
ГББ (n = 4)	45,3 ± 1,3 ^{1,2}	10,48 ± 0,54 ¹	4,34 ± 0,13 ¹	129,0 ± 5,1 ¹

Примітки: ¹ – відмінності вірогідні відносно інтактних тварин ($p \leq 0,05$); ² – відмінності вірогідні відносно групи контрольної патології ($p \leq 0,05$); ³ – відмінності вірогідні відносно тварин, які отримували Мілдронат ($p \leq 0,05$); ⁴ – відмінності вірогідні відносно тварин, які отримували ГББ ($p \leq 0,05$); n – кількість тварин після закінчення експерименту.

Так, при порівняльному вивченні вмісту чинників вазодилатації та вазоконстрикції в крові інтактних тварин було з'ясовано, що концентрація NO_x становить $12,6 \pm 0,4$ мкмоль/л, а ендотеліну-1 – $4,11 \pm 0,20$ пг/мл, що забезпечує їх умовне співвідношення на рівні 3,0 (табл. 2). Таким чином, у проведеному експерименті рівноважний стан системи судинного ендотелію міокарда в інтактних щурів характеризується такими показниками двох базових співвідношень: NOS-3/NOS-2 – 10,47 і NO_x /ендотелін-1 – 3,0. При цьому кардіоміоцити (КМЦ) знаходяться в умовах нормальної мікроциркуляції, а, отже, достатнього надходження кисню і поживних речовин. Про це свідчить концентрація ВЕФР – найбільш чутливого маркера гіпоксії ендотеліоцитів, вміст якого в крові тварин інтактної групи склав $38,1 \pm 1,9$ пг/мл (табл. 2).

При розвитку у щурів ДКМП спостерігався виражений дисбаланс системи судинного ендотелію з усіма «класичними» ознаками ЕД, що відповідають сучасним уявленням.

Так, на 10-й день розвитку патології вміст у тканині міокарда NOS-3 достовірно знижувався в порівнянні з інтактним у 2,7 рази і досяг 0,152 мкг/кг білка, а концентрація NOS-2 збільшувалася дещо вище за інтактний рівень (до 0,06 мкг/мг білка), що призводило до зниження співвідношення NOS-3/NOS-2 в 4,1 рази (табл. 1). Така ситуація пояснюється високою активністю вільнорадикальних і деструктивних процесів у тканинах міокарда в початковий період розвитку ДКМП, які є пусковим механізмом подальшої активації індукційної ізоформи NO-синтази, що викликає, в свою чергу, гіперпродукцію NO, утворення пероксинітрит-радикалу, посилення каскаду вільнорадикальних реакцій, деструкцію і апоптоз клітин. В першу чергу, під впливом кардіотоксичного агента доксорубіцину уражаються клітини судинного ендотелію, які втрачають здатність синтезувати ендотеліальну NO-синтазу і, як наслідок, продукувати фізіологічну концентрацію NO, що проявлялося зменшенням вмісту в крові його метаболітів в 1,3 рази (табл. 2). У свою чергу, зниження на 10-й день у крові щурів NO призводило до відповідного посилення ендотеліну-1, вміст якого збільшувався в 1,5 рази і викликав достовірне зниження співвідношення NO_x /ендотелін-1 в 2,0 рази до 1,55 (табл. 2). Показник ВЕФР у крові тварин при цьому достовірно збільшувався в 1,4 рази в порівнянні з інтактним рівнем і досягав значення 53,0 пг/мл, що свідчить про незначну ішемію КМЦ.

Станом на 20-й день спостережень у тварин посилювалися вільнорадикальні і деструктивні процеси, які в значній мірі погіршували ЕД. Так, вміст NOS-3 в гомогенаті міокарда знижувався ще в 1,3 рази в порівнянні з 10-ю добою, і був в 3,4 рази нижчим за інтактний рівень. Крім того, спостерігалася виражене посилення активності NOS-2 – в 5,4 рази в порівнянні з інтактним. При цьому співвідношення NOS-3/NOS-2

знижувалося до 0,56, що в 19 разів менше за показники норми (табл. 1). Ця ситуація викликала відповідне підвищення вмісту NO_x в крові щурів у 6,3 рази в порівнянні з попереднім терміном спостережень, що склало 59,6 мкмоль/л і було обумовлено підвищенням активності індукційної NO-синтази. У свою чергу, ендотелін-1 крові значно підвищувався до 11,96 пг/мл, а співвідношення NO_x /ендотелін-1 зросло в 3,2 рази за рахунок збільшення концентрації оксиду азоту і було достовірно вищим по відношенню до інтактної групи (5,03 проти 3,09 у інтактних). Вміст ВЕФР у крові тварин у порівнянні з 10-ю добою спостережень збільшувався в 3,0 рази і досягав показника 156,7 пг/мл, що вірогідно вище за нормальний рівень (табл. 2). Це свідчить про значне посилення гіпоксії кардіоміоцитів у другому періоді розвитку ДКМП внаслідок ішемії міокарда.

При використанні у тварин з ДКМП Капікору спостерігалася виражена нормалізація ЕД. Під його впливом вміст NOS-3 в гомогенаті міокарда на 10-й день збільшувався в 1,9 рази в порівнянні з групою контрольної патології і співвідношення NOS-3/NOS-2 склало 6,41, що в 2,5 рази вище, ніж у нелікованих тварин (табл. 1). Також під впливом капікору спостерігалася нормалізація балансу факторів вазодилатації та вазоконстрикції. Так, концентрації NO_x і ендотеліну-1 в крові щурів були на інтактному рівні, а їх співвідношення склало 2,70, що всього на 13% менше за інтактну групу і в 1,7 рази вище, ніж у нелікованих тварин (табл. 2).

Показник ВЕФР під впливом Капікору достовірно знижувався по відношенню до контрольної патології, що говорить про тенденцію до зменшення гіпоксії міокарда тварин.

На 20-у добу розвитку ДКМП Капікор чинив ще більший ступінь позитивного впливу на ЕД міокарда. Так, вміст NOS-3 в його гомогенаті збільшувався ще більше і досягав 0,338 мкг/мг білка, що було в 2,9 рази вище, ніж у контрольній групі. У той же час рівень NOS-2 був знижений в порівнянні з лікованими тваринами в 2,6 рази, в зв'язку з чим співвідношення NOS-3/NOS-2 склало 4,12, що було достовірно вищим, ніж у групі контрольної патології, але, незважаючи на це, не досягало нормального рівня (табл. 1).

Вміст NO_x в крові тварин під впливом Капікору нормалізувався і був меншим, ніж у тварин групи контрольної патології в 3,0 рази. Показник ендотеліну-1 також достовірно знижувався до 6,21 пг/мл, і співвідношення NO_x /ендотелін-1 склало 3,14, що відповідає інтактному рівню. Концентрація ВЕФР у крові тварин достовірно падала, і її значення досягало 76,5 пг/мл, що в 2,0 рази менше, ніж у групі контрольної патології (табл. 2).

Слід зазначити, що за впливом на більшість маркерів ЕД протягом усього експерименту Капікор достовірно перевершував активність препаратів порівняння – Мілдронату і ГББ.

При використанні для лікування щурів з ДКМП Мілдронату спостерігався певний позитивний вплив на дисфункцію судинного ендотелію, але в меншій мірі, ніж при введенні Капікору. Так, на 10-й день розвитку ДКМП вплив Мілдронату був слабо вираженим, оскільки вміст NOS-3 і NOS-2 в гомогенаті міокарда, а також їх співвідношення були на рівні контрольної патології (табл. 1). Рівень метаболітів NO, ендотеліну-1, їх співвідношення, а також показник ВЕФР у крові тварин також відповідали контрольній групі (табл. 2).

Найбільш значний нормалізуючий вплив Мілдронату на ЕД був на 20-й день розвитку ДКМП. При цьому в порівнянні з контрольною патологією в тканині міокарда тварин NOS-3 була збільшена в 1,7 рази, а NOS-2 – знижена в 1,8 рази, що в обох випадках носило достовірний характер. Співвідношення NOS-3/NOS-2 при цьому було вище в 2,9 рази, ніж у нелікованих щурів і склало 1,62 (табл. 1). Показники концентрації NO_x і ендотеліну-1 в крові тварин достовірно знижувалися в 2,0 і 1,4 рази відповідно в порівнянні з контрольною патологією, а їх співвідношення при цьому склало 3,43, що було в 1,5 рази нижче за групу контрольної патології, але нормального рівня не досягло (табл. 2). Показник ВЕФР крові щурів під впливом Мілдронату також нормалізувався і був статистично менше у нелікованих тварин, але до рівня інтактних значень не опускався.

Слід зазначити, що за ступенем впливу на динаміку маркерів ЕД Мілдронат тільки на 20-й день розвитку ДКМП за всіма показниками достовірно перевершував ГББ, за винятком вмісту ВЕФР, а Капікору при цьому поступався, особливо за швидкістю розвитку нормалізуючого ефекту.

Описана картина пояснюється відсутністю в фармакодинаміці Мілдронату безпосереднього впливу на ендотеліальну NO-синтазу на відміну від Капікору, що є явною перевагою останнього і обумовлено наявністю в його складі ГББ.

Субстанція ГББ чинила значущий вплив на ЕД у щурів з ДКМП тільки на початковому періоді розвитку патології і при цьому за деякими показниками статистично перевершувала Мілдронат, але поступалася Капікору. Так, на 10-й день спостережень під її впливом в порівнянні з групою контрольної патології достовірно збільшувався вміст NOS-3 в гомогенаті міокарда і досягав 0,214 мкг/мг білка, що було достовірно вище, ніж у тварин, які отримували лікування Мілдронатом (табл. 1). При цьому співвідношення NOS-3/NOS-2 також було статистично вище, ніж у нелікованої групи. Концентрація метаболітів NO була на інтактному рівні, а ендотеліну-1 – в 1,2 рази менше, ніж у нелікованих тварин; їх співвідношення при цьому склало 2,29, що достовірно вище, ніж у групі контрольної патології (табл. 2). Вміст ВЕФР у крові тварин під впливом ГББ був на рівні контрольної групи і склав 54,9 пг/мг. До кінця експерименту ступінь позитив-

ного впливу ГББ на дисфункцію судинного ендотелію у щурів з ДКМП знижувався, що може бути пояснене особливостями фармакодинаміки. При цьому ГББ не чинив достовірного впливу на вміст NOS-2 в міокарді, концентрацію в крові ендотеліну-1 і ВЕФР, які перебували на рівні контрольної патології (табл. 1, 2).

Таким чином, отримані результати дозволяють зробити висновок, що істотним елементом механізму кардіопротекторної дії Капікору за умов даного експерименту є виражений нормалізуючий вплив на ЕД міокарда, що вигідно відрізняє його від препаратів порівняння. Серед позитивних особливостей корекції ЕД під впливом Капікору слід зазначити високу швидкість розвитку даного ефекту, що пов'язано з безпосереднім впливом препарату на активність ендотеліальної NO-синтази і здійснюється завдяки наявності в його складі ГББ, метаболічне перетворення в карнітин якого блокується мельдонієм. У свою чергу, це сприяє накопиченню ГББ і утворенню його етерифікованих метаболітів, які мають ще більшу здатність до активації NO-синтази III типу через ацетилхолінові рецептори.

Слід також зазначити, що Капікор і, в меншій мірі, мельдоній призводять до зниження надмірної активності індукцибельної NO-синтази, яка викликає гіперпродукцію NO, утворення пероксинітриду і руйнування клітин. Даний ефект Капікору здійснюється завдяки його метаболічним властивостям, які дозволяють оптимізувати енергопродукцію КМЦ, забезпечити їх прекодиціонування і знизити подальшу деструкцію за умов розвитку ДКМП. Все це реалізується завдяки наявності мельдонію в складі Капікору і дозволяє зменшити ініціювання NOS-2, а також його наслідки. Привертає увагу те, що для ГББ вплив на NO-синтазу II типу не характерний.

Нормалізація балансу між ендотеліальною та індукцибельною ізоформами NO-синтази призводить, в свою чергу, до зміщення співвідношення факторів вазодилатації та вазоконстрикції в бік зниження судинного тону, а, отже, нормалізації гемодинаміки. В цілому вищеописані ефекти сприяють посиленню мікроциркуляції в тканинах міокарда тварин, оптимізації в них енергетичних процесів і зниженню їх гіпоксії, що підтверджується динамікою ВЕФР.

ВИСНОВКИ

1. Кардіопротекторні властивості Капікору за умов розвитку ДКМП обумовлені наявністю комплексної дії даного засобу на перебіг дослідженої кардіопатії, що пов'язано з наявністю метаболічної, ендотелійпротекторної, антиішемічної, антигіпоксичної, антиоксидантної, антицитолітичної та прекодиціювальної активності.
2. За сукупністю вивчених параметрів на даній модельній патології Капікор перевершує об'єкти порівняння Мілдронат і ГББ.

3. Сумісне застосування мельдонію та ГББ у складі Капікору сприяє взаємній модифікації впливу його монокомпонентів на показники, що характеризують запально-деструктивний, дегенеративно-дистрофічний та ішемічний характер перебігу міокардіодистрофії і чинить загальнопотенціювальний вплив на рівень кардіопротекторної активності даного засобу.
Конфлікт інтересів: відсутній.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

- World Health Statistics 2012. – Geneva : WHO, 2012. – 176 p.
- European Detailed Mortality Database [Electronic Resource]. – WHO, Regional Office for Europe, 2015. – Available at : <http://data.euro.who.int/dmdb>.
- Eurostat regional yearbook 2012. – Luxembourg : Office of the European Union, 2012 – 213 p.
- White, A. The state of men's health in Europe : extended report / A. White. – European Union : European Commission, 2011. – 401 p.
- Долженко, М. Н. К вопросу о целесообразности применения метаболической кардиопротекции в эпоху доказательной медицины / М. Н. Долженко // Мистецтво лікування. – 2012. – № 2-3. – С. 3-6.
- Житникова, Л. М. Метаболическая терапия, или кардиоцитопротекция – как необходимый компонент комбинированной терапии сердечно-сосудистых заболеваний / Л. М. Житникова // Рус. мед. журн. – 2012. – Т. 20, № 4. – С. 137-143.
- Сергиенко, И. В. Антиангинальная и антиишемическая эффективность Милдроната в комплексном лечении больных ИБС со стабильной стенокардией / И. В. Сергиенко, В. В. Малахов, В. Г. Наумов // Атмосфера. Кардиол. – 2005. – № 2. – С. 43-45.
- Арутюнов, Г. П. Терапевтические аспекты диагностики и лечения заболеваний сердца и сосудов / Г. П. Арутюнов. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 608 с.
- Кардиология. Клинические рекомендации / под ред. Ю. Н. Беленкова, Р. Г. Оганова. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 640 с.
- Руководство по кардиологии / под ред. В. Н. Коваленко – К. : Морион, 2009. – 1348 с.
- Доклинические исследования лекарственных средств : метод. рек. / под ред. А. В. Стефанова. – К. : Авиценна, 2002. – 528 с.
- Семенов, А. Н. Изучение кардиопротекторных свойств нестероидных противовоспалительных средств в ряду производных D-(+)-глюкозамина: автореф. ... канд. мед. наук: спец. 14.00.25 «Фармакология» / А. Н. Семенов. – Купавна, 2001. – 26 с.
- Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. – 3-е изд. – М. : МедиаСфера, 2006. – 312 с.
- Сергиенко, В. И. Математическая статистика в клинических исследованиях / В. И. Сергиенко, И. Б. Бондарева. – 2-е изд., перераб. и доп. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 304 с.
- Трухачева, Н. В. Математическая статистика в медико-биологических исследованиях с применением пакета Statistica / Н. В. Трухачева. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 379 с.

REFERENCES

- World Health Statistics 2012 (2012). Geneva: WHO, 176.
- European Detailed Mortality Database (2015). WHO, Regional Office for Europe. Available at: <http://data.euro.who.int/dmdb>.
- Eurostat regional yearbook 2012 (2012). Luxembourg: Office of the European Union, 213.
- White, A. (2011). *The state of men's health in Europe: extended report*. European Union : European Commission. 401.
- Dolzhenko, M. N. (2012). *Mistetstvo likuvannia*, 2-3, 3-6.
- Zhitnikova, L. M. (2012). *Russkii meditsinskii zhurnal*, 20 (4), 137-143.
- Sergienko, I. V. (2005). *Atmosfera. Kardiologiya*, 2, 43-45.
- Arutiunov, G. P. (2015). *Terapevticheskie aspekty diagnostiki i lecheniia zabolevanii serdca i sosudov*. Moscow: GEOTAR-Media, 608.
- Belenkova, Ju. N., Oganova, R. G. (2007). *Kardiologiya. Klinicheskie rekomendacii*. Moscow: GEOTAR-Media, 640.
- Kovalenko, V. N. (2009). *Rukovodstvo po kardiologii*. Kiev: Morion, 1348.
- Stephanov, A. V. (2002). *Doklinicheskie issledovaniia lekarstvennykh sredstv*. Kiev: Avitcenna, 528.
- Semenov, A. N. (2001). *Izuchenie kardioprotekturnykh svoystv nesteroidnykh protivovospalitelnykh sredstv v riadu proizvodnykh D-(+)-glukozamina*. Kupavna, 26.
- Rebrova, O. Ju. (2006). *Statisticheskii analiz meditsinskikh dannykh. Primenenie paketa prikladnykh programm STATISTICA, 3-e izd*. Moscow: MediaSfera, 312.
- Sergienko, V. I. (2006). *Matematicheskaiia statistika v klinicheskikh issledovaniiah*. Moscow: GEOTAR-Media, 304.
- Truhacheva, N. V. (2012). *Matematicheskaiia statistika v mediko-biologicheskikh issledovaniiah s primeneniem paketa Statistica*. Moscow: GEOTAR-Media, 379.

Відомості про авторів:

Зупанець І. А., д-р мед. н., професор, завідувач кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації, Національний фармацевтичний університет. E-mail: clinpharm@nuph.edu.ua. ORCID – <http://orcid.org/0000-0003-1253-9217>

Шебеко С. К., канд. фарм. н., доцент кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації, Національний фармацевтичний університет. E-mail: clinpharm@nuph.edu.ua

Отришко І. А., канд. фарм. н., доцент кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації, Національний фармацевтичний університет. E-mail: clinpharm@nuph.edu.ua

Information about authors:

Zupanets I. A., d. biol. s., professor, head of the of the department of clinical pharmacology and clinical pharmacy, National University of Pharmacy. E-mail: clinpharm@nuph.edu.ua. ORCID – <http://orcid.org/0000-0003-1253-9217>

Shebeko S. K., c. pharm. s., associate professor of the department of clinical pharmacology and clinical pharmacy, National University of Pharmacy. E-mail: clinpharm@nuph.edu.ua

Otrishko I. A., c. pharm. s., associate professor of the department of clinical pharmacology and clinical pharmacy, National University of Pharmacy. E-mail: clinpharm@nuph.edu.ua

Сведения об авторах:

Зупанец І. А., д-р мед. н., професор, заведуючий кафедрой клинической фармакологии и клинической фармации. Национальный фармацевтический университет. E-mail: clinpharm@nuph.edu.ua. ORCID – <http://orcid.org/0000-0003-1253-9217>

Шебеко С. К., канд. фарм. н., доцент кафедры клинической фармакологии и клинической фармации, Национальный фармацевтический университет. E-mail: clinpharm@nuph.edu.ua

Отришко И. А., канд. фарм. н., доцент кафедры клинической фармакологии и клинической фармации, Национальный фармацевтический университет. E-mail: clinpharm@nuph.edu.ua

Рекомендовано д. мед. н., професором Н. М. Кононенко

Надійшла до редакції 04.03.2017 р.