

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ КАРДИОПРОТЕКТОРНЫХ СВОЙСТВ СУБСТАНЦИИ И ТАБЛЕТОК ЭЛЛАГОВОЙ КИСЛОТЫ НА МОДЕЛИ ХРОНИЧЕСКОЙ ЭТАНОЛ-ФУРАЗОЛИДОНОВОЙ КАРДИОМИОПАТИИ У КРЫС

Л.В.Яковлева, Е.Н.Горбань, И.А.Зупанец, А.К.Ивахненко, Т.С.Сахарова*

Украинская фармацевтическая академия
Министерство здравоохранения Украины*

Ключевые слова: эллаговая кислота; антиоксидантные и кардиопротекторные свойства; миокард

Представлены материалы по изучению кардиопротекторных свойств субстанции и таблеток эллаговой кислоты на модели хронической этанол-фуразолидоновой кардиомиопатии у крыс. Показано, что субстанция эллаговой кислоты и ее лекарственная форма — таблетки в дозе 1 мг/кг проявляют стабильный кардиопротекторный эффект за счет выраженных антиоксидантных свойств. Препарат сравнения "Кверцетин" в дозе 5 мг/кг уступает эллаговой кислоте как кардиопротектору. Оценка эффективности препаратов проводили по показателям ПОЛ в сыворотке крови и гомогенате миокарда, по показателям ЭКГ, степени цитолиза кардиомиоцитов и показателям общего состояния животных.

Принято считать, что многообразные существенные изменения в организме, вызванные различными заболеваниями, отражаются на деятельности всех физиологических систем и органов, в том числе и кровообращения. В этом заключается трудность выделения таких заболеваний сердца как кардиомиопатии. Кардиомиопатия (КМП) была выделена в начале 70-х годов в самостоятельную нозологическую единицу (Goodwin J.F.) и на сегодняшний день является наименее изученной патологией сердечно-сосудистой системы. Установлено, что КМП развивается вследствие переутомления миокарда, в результате хронического механического затруднения его работы или физического напряжения, воздействия острой или хронической инфекции, изменения гормонального звена регуляции. Однако большая часть КМП — исход различных интоксикаций [4]. Основным токсическим агентом, вызывающим данную пато-

логию, является алкоголь, поскольку распространенность хронического алкоголизма весьма высока [17, 18, 21-22]. Степень воздействия этанола на клетки миокарда зависит от количественных и качественных характеристик ферментов, расщепляющих этанол, к которым относится алкогольдегидрогеназа и каталаза [8]. Дефицит этих ферментов в клетках организма, а также нарушение их функциональной активности снижают защитные свойства миокардиальных клеток от патогенного воздействия этанола и его метаболита — ацетальдегида, что ведет к развитию КМП. Алкогольдегидрогеназный путь расщепления этанола почти полностью осуществляется печенью, а кардиомиоциты обладают лишь незначительной алкогольдегидрогеназной активностью [8]. Кроме того, этанол в небольшом количестве метаболизируется каталазой системы печени и миокарда. При нарушении функции печени вследствие длительного систематичес-

кого употребления алкоголя повышается интенсивность каталазного пути обмена этанола, в том числе в кардиомиоцитах. Возросший каталазный путь обмена этанола при хроническом алкоголизме не в состоянии полностью метаболизировать этанол и ацетальдегид, которые, циркулируя в крови в повышенных концентрациях, повреждающе воздействуют на миокард. Следовательно, уменьшение содержания алкогольдегидрогеназы и каталазы в печени и снижение активности каталазы в миокарде служат главным пусковым механизмом развития этаноловой кардиомиопатии (ЭКМП). Повреждающее действие этанола на кардиомиоциты связано с его способностью образовывать этиловые эфиры жирных кислот, что приводит к нарушению структуры и функций мембранного аппарата, повреждению системы окислительного фосфорилирования митохондрий, нарушению ионной проницаемости мембран кардиомиоцитов и потерей ими ионов калия, фосфора и магния. Блокирование митохондрий приводит к нарушению энергетического обмена и активации адренергического влияния на миокард. Кате-

Л.В.Яковлева — доктор фарм. наук, профессор, заведующая Центральной научно-исследовательской лабораторией УкрФА (г. Харьков)

Е.Н.Горбань — доктор мед. наук, начальник отдела медицинской науки Управления образования и медицинской науки МЗ Украины (г. Киев)

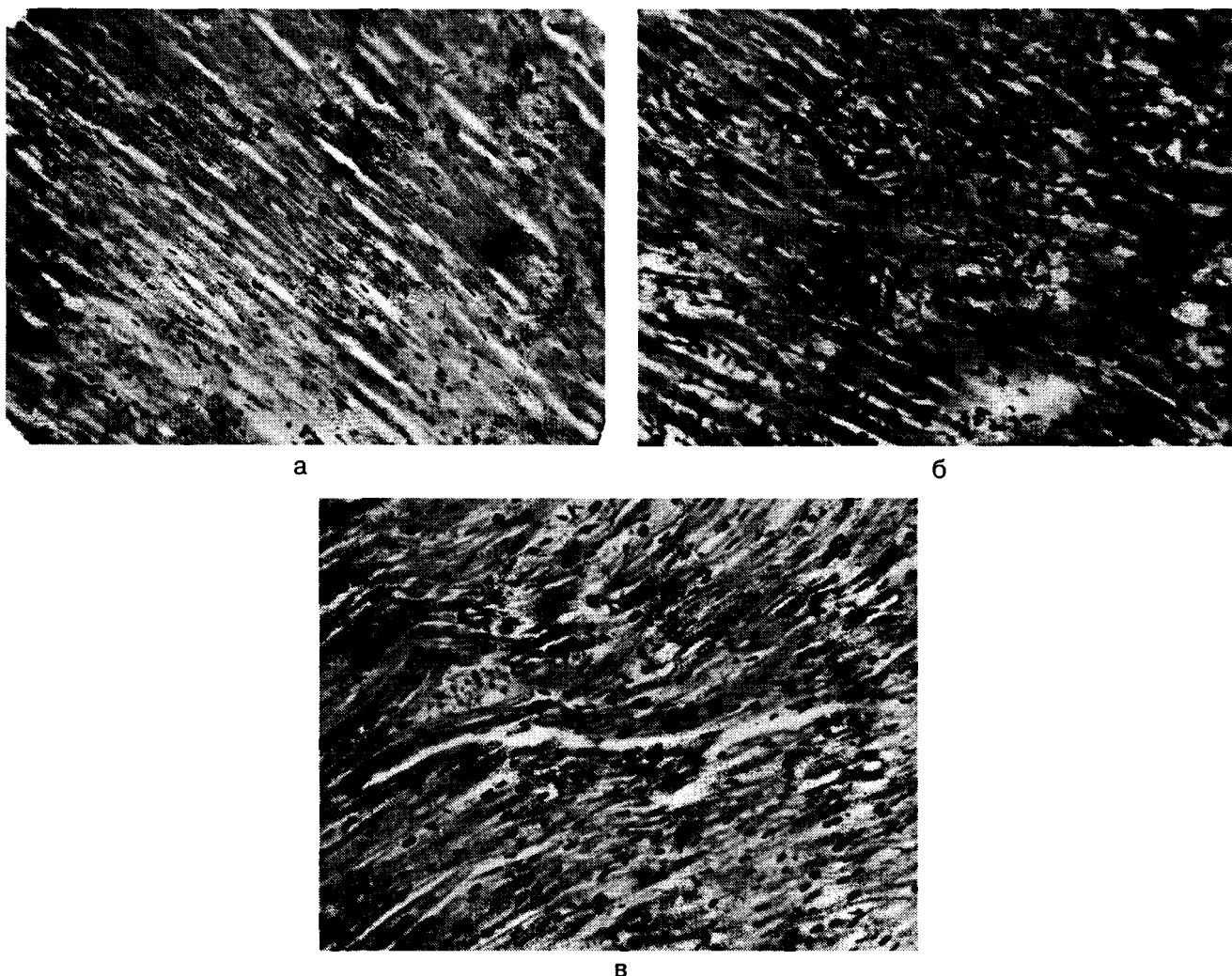


Рис. 1. Результаты гистологических исследований тканей миокарда крыс при экспериментальной хронической этанол-фуразолидоновой кардиомиопатии (10 неделя эксперимента)

- а — миокард интактной крысы. Нормальная структура ткани. Гематоксилин и эозин • 160.
 б — миокард крысы с ЭКМП. Очажки некроза с клеточной инфильтрацией. Гематоксилин и эозин • 160.
 в — миокард крысы с ЭКМП, получавшей ЭК. Умеренное расширение межпучковых пространств, небольшая клеточная их насыщенность. Гематоксилин и эозин • 160.

холамины интенсивно повышают процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ) в биологических мембранах, что вызывает прямое нарушение структуры мембран, изменяя их липидный состав и нарушая функцию мембранных ферментов [23].

Исходя из вышесказанного, в патогенезе ЭКМП ключевую роль играет инициация процессов ПОЛ в клеточных мембранах, поэтому применение антиоксидантных средств при данной патологии является целесообразным [2, 5-7, 10-12, 14, 16, 20, 24, 26, 28].

По данным литературы, в комплексной терапии ЭКМП применяются антиоксиданты прямого действия — кверцетин и ионол [13].

Целью данной работы было изучение нового антиоксиданта прямого действия — субстанции эллаговой кислоты (ЭК) и ее лекарственной формы — таблеток на модели алкогольной кардиомиопатии у крыс.

Субстанцию ЭК получали из шишек ольхи клейкой (*Alnus glutinosa*) и серой (*Alnus cinerea*) методом латентного гидролиза эллаготанинов в мягких условиях*. Хи-

мическое строение ЭК предполагает ее антиоксидантные свойства. ЭК содержит в своей молекуле 4 подвижных атома водорода, способных связывать свободные радикалы (продукты ПОЛ) [31], что позволяет отнести объект исследования к антиоксидантам прямого действия.

Ранее нашими исследованиями было установлено, что ЭК обладает антиоксидантной, УФ-протекторной, противовоспалительной и репаративной активностью в дозе 1 мг/кг. На модели изадринового миокардита было установлено, что субстанция ЭК и ее лекарственная форма — таблетки в той же дозе показали ста-

*Работа проводилась в УкрФА на кафедре ботаники под руководством проф. А.Г.Сербина.

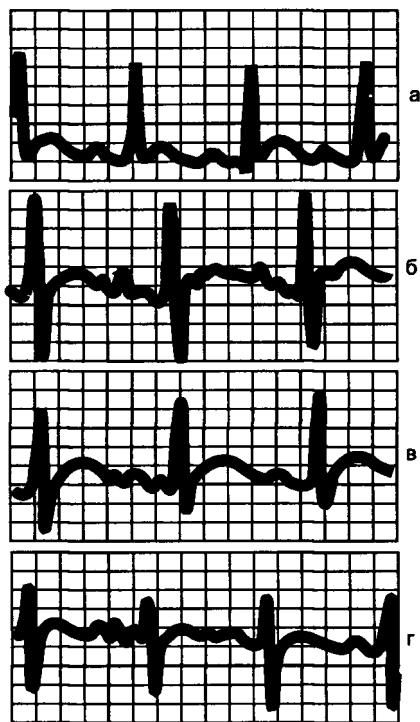


Рис. 2. Электрокардиограммы крыс различных групп животных в серии исследований с экспериментальной этанол-фуразолидоновой кардиомиопатией на 5-ой неделе эксперимента.

- а — интактный контроль
 б — контрольная патология
 в — субстанция ЭК в дозе 1 мг/кг
 г — кверцетин в дозе 5 мг/кг

бильный кардиопротекторный эффект за счет выраженных антиоксидантных свойств [30].

Поскольку для лечения ЭКМП в клинике применяются препараты антиоксидантного действия, интерес представляло исследование субстанции и лекарственной формы ЭК на модели хронической этанол-фуразолидоновой кардиомиопатии у крыс. Использованная модель ЭКМП высоковоспроизводима и соответствует основ-

ным клинико-патоморфологическим нарушениям, возникающим при данной патологии [1].

Материалы и методы

Модифицированную в наших условиях модель этанол-фуразолидоновой кардиомиопатии [15] вызывали у беспородных белых крыс-самцов с начальной массой 110-130 г. Развивалась ЭКМП по принципу микронекрозов [23] с преобладанием альтеративных процессов. Всего было поставлено 5 серий опытов на 50 белых крысах. Каждая группа включала 10 животных. Первая группа служила интактным контролем, 2-я — контрольной патологией, 3-я и 4-я группы на фоне патологии получали перорально субстанцию и таблетки ЭК соответственно в дозе 1 мг/кг, 5-я группа получала также на фоне патологии перорально препарат сравнения — «Кверцетин» в дозе 5 мг/кг [25, 29], используемый в клинике при ЭКМП. Субстанцию и таблетки ЭК, а также кверцетин вводили за 1 час до введения этанола с фуразолидоном.

Кардиотоксическое действие этанола с фуразолидоном и протекторные свойства субстанции, таблеток ЭК и кверцетина оценивали по функциональному состоянию миокарда (показатели ЭКГ), которые регистрировали в середине и в конце эксперимента (на 5-й и 10-й неделе). В конце эксперимента также определяли активность цитолиза кардиомиоцитов по уровню маркерного фермента аспартатаминотрансферазы (АсАТ) и результатам гистологических исследований; степень пролиферации и фиброза ткани миокарда определяли по весовым ко-

эффициентам сердца (ВКС) и гистологически. Интенсивность процессов ПОЛ в ткани миокарда и в сыворотке крови определяли по уровню малонового диальдегида (МДА), супероксиддисмутазы (СОД), каталазы, восстановленного глутатиона (GSH) и диеновых конъюгатов (ДК). Оценивали также общее состояние крыс по степени атаксии. На протяжении всего эксперимента в конце каждой недели подсчитывали процент гибели животных. Результаты эксперимента подвергались статистическому анализу с использованием критерия Стьюдента. Смещение сегмента ST в электрокардиограммах рассчитывали методом Вилкоксона-Манна-Уитни (критерий U) [9].

Результаты и их обсуждение

Результаты исследований представлены в таблицах 1-5. Анализ полученных данных показал, что 70-ти дневная этанол-фуразолидоновая патология характеризовалась выраженными гистологическими изменениями в ткани миокарда (рис. 16). Развивались процессы вакуолизации, отека, фрагментации и фиброза ткани миокарда, что соответствует достоверному увеличению ВКС. В препаратах ткани миокарда наблюдали также очаги цитолиза кардиомиоцитов, что объясняет повышение активности АсАТ в сыворотке крови крыс данной группы (табл. 1). Анализ показателей таблицы 2 свидетельствует об активации процессов клеточного свободнорадикального окисления (СРО) в группе контрольной патологии. В сыворотке крови наблюдалось достоверное повыше-

Таблица 1

Результаты исследования влияния субстанции, таблеток эллаговой кислоты и кверцетина на ВКС и АсАТ при этанол-фуразолидоновой кардиомиопатии у крыс

Показатель	Условия опыта				
	Интакт	Патология	субстанция эллаговой кислоты в дозе 1 мг/кг	таблетки эллаговой кислоты в дозе 1 мг/кг	препарат сравнения «Кверцетин» в дозе 5 мг/кг
ВКС	0,26±0,01	0,42±0,03*	0,31±0,01**/**	0,29±0,00**/**	0,42±0,04*
АсАТ, ммоль/ч.л	0,50±0,02	0,75±0,04*	0,60±0,02**/**	0,60±0,01**/**	0,64±0,02**/**

*Различия достоверны по отношению к интакту. **Различия достоверны по отношению к патологии.

Таблица 2

Показатели ПОЛ у крыс при этанол-фуразолидоновой кардиомиопатии

Показатель	Условия опыта									
	Интактный контроль		Контрольная патология		Субстанция эллаговой кислоты в дозе 1 мг/кг		Таблетки эллаговой кислоты в дозе 1 мг/кг		Препарат сравнения "Кверцетин" в дозе 5 мг/кг	
	п	М±m	п	М±m	п	М±m	п	М±m	п	М±m
Гомогенат миокарда										
МДА, мкмоль/г	10	61,90±8,33	5	183,57±5,42*	9	144,40±6,29**/**	8	146,97±4,65**/**	6	167,13±3,50**/**
СОД, усл.ед.	10	0,98±0,09	5	0,43±0,02*	9	0,70±0,05**/**	8	0,68±0,06**/**	6	0,61±0,06**/**
Каталаза, мккат/г	10	54,0±3,0	5	156,0±21,0*	9	92,0±11,0**/**	8	94,0±7,0**/**	6	111,0±6,0*
GSH, усл.ед.	10	3,03±1,01	5	1,00±0,09*	9	1,59±0,19**/**	8	1,77±0,17**/**	6	1,37±0,14**/**
ДК, мкмоль/г	10	4,32±0,39	5	17,80±2,27*	9	8,71±0,79**/**	8	11,07±0,86**/**	6	10,30±1,08**/**
Сыворотка крови										
МДА, мкмоль/л	10	2,00±0,06	5	4,76±0,20*	9	2,92±0,34**/**	8	3,09±0,19**/**	6	3,29±0,49**/**
СОД, усл.ед.	10	0,39±0,03	5	0,63±0,03*	9	0,46±0,03**	8	0,49±0,02**/**	6	0,45±0,05**
Каталаза, мккат/л	10	90,0±3,0	5	163,0±11,0*	9	111,0±5,0**/**	8	116,0±4,0**/**	6	120,0±3,0**/**
GSH, усл.ед.	10	1,19±0,11	5	2,50±0,37*	9	1,18±0,26**	8	1,00±0,03**	6	1,22±0,09**
ДК, мкмоль/л	10	0,05±0,01	5	0,12±0,01*	9	0,09±0,00**/**	8	0,09±0,00**/**	6	0,08±0,01**

*Различия достоверны по отношению к интакту. **Различия достоверны по отношению к патологии.

Примечание: п — количество животных в группе.

Таблица 3

Показатели ЭКГ в динамике при этанол-фуразолидоновой кардиомиопатии у крыс

Показатель	Условия опыта									
	Интактный контроль		Контрольная патология		Субстанция эллаговой кислоты в дозе 1 мг/кг		Таблетки эллаговой кислоты в дозе 1 мг/кг		Препарат сравнения "Кверцетин" в дозе 5 мг/кг	
	п	М±m	п	М±m	п	М±m	п	М±m	п	М±m
5-я неделя эксперимента										
ЧСС уд./мин.	10	353,40±6,60	9	373,54±17,61	10	354,54±20,46	10	366,30±20,75	9	391,30±12,81*
СП, %	10	49,36±4,07	9	46,96±1,78	10	42,96±4,60	10	49,84±4,38	9	46,84±3,23
PQ, с	10	0,052±0,004	9	0,048±0,004	10	0,040±0,000*	10	0,044±0,002	9	0,044±0,004
QRS, с	10	0,020±0,000	9	0,018±0,002	10	0,018±0,002	10	0,016±0,002	9	0,012±0,002**/**
QT, с	10	0,084±0,007	9	0,076±0,004	10	0,072±0,005	10	0,084±0,01	9	0,072±0,005
R, мВ	10	0,600±0,030	9	0,500±0,060	10	0,580±0,070	10	0,480±0,070	9	0,460±0,070
P, мВ	10	0,090±0,010	9	0,130±0,010*	10	0,100±0,000**	10	0,090±0,010**	9	0,080±0,010**
T, мВ	10	0,160±0,020	9	0,170±0,010	10	0,150±0,020	10	0,160±0,030	9	0,130±0,030
Смещение ST от изолинии, мм	10	-0,600 (-1,5±0,0)	9	-3,900 (-4,0±-3,5)*	10	-1,000 (-2,0±0,0)**	10	-1,000 (-3,0±0,0)**	9	-2,400 (-3,0±1,0)**/**
10-я неделя эксперимента										
ЧСС уд./мин.	10	353,40±6,60	5	111,40±22,95*	9	277,54±29,54**/**	8	225,62±28,16**/**	6	144,48±6,01*
СП, %	10	49,36±4,07	5	21,56±4,30*	9	45,06±5,46**	8	34,14±5,06*	6	27,32±3,51*
PQ, с	10	0,052±0,004	5	0,052±0,010	9	0,048±0,040	8	0,040±0,010	6	0,034±0,010
QRS, с	10	0,020±0,000	5	0,020±0,000	9	0,020±0,000	8	0,016±0,002	6	0,022±0,002
QT, с	10	0,084±0,007	5	0,120±0,010*	9	0,100±0,010	8	0,100±0,020	6	0,110±0,010*
R, мВ	10	0,600±0,030	5	0,800±0,110	9	0,700±0,070	8	0,880±0,100*	6	0,880±0,140
P, мВ	10	0,090±0,010	5	0,050±0,020	9	0,080±0,010	8	0,060±0,020	6	0,010±0,010*
T, мВ	10	0,160±0,020	5	0,200±0,020	9	0,190±0,040	8	0,150±0,030	6	0,230±0,020*
Смещение ST от изолинии, мм	10	-0,600 (0,0±1,5)	5	-1,000 (-3,0±0,0)	9	-0,900 (-2,5±0,0)	8	-0,900 (-3,3±0,0)	6	-1,500 (-3,0±-1,0)

*Различия достоверны по отношению к интакту. **Различия достоверны по отношению к патологии.

Примечание: п — количество животных в группе.

Таблица 4

Степень атаксии у крыс при введении этанола в дозе 5 г/кг в баллах:
1 балл — слабая степень атаксии; 2 балла — средняя; 3 балла — высокая;
4 балла — невозможность сохранить позу

	п	Интакт	п	Патология	п	Субстанция зллаговой кислоты, 1 мг/кг	п	Таблетки зллаговой кислоты, 1 мг/кг	п	Препарат сравнения "Кверцетин", 5 мг/кг
1 нед.	10	0,00±0,00	10	0,00±0,00	10	0,00±0,00	10	0,00±0,00	10	0,00±0,00
2 нед.	10	0,00±0,00	10	0,10±0,10	10	0,00±0,00	10	0,00±0,00	10	0,00±0,00
3 нед.	10	0,00±0,00	10	0,30±0,15*	10	0,10±0,10	10	0,20±0,13	10	0,30±0,15**
4 нед.	10	0,00±0,00	9	1,00±0,17*	10	0,50±0,017**	10	0,60±0,16*	10	0,90±0,18*
5 нед.	10	0,00±0,00	9	1,44±0,18*	10	0,90±0,10**	10	1,00±0,00**	9	1,33±0,17*
6 нед.	10	0,00±0,00	8	2,13±0,13*	10	1,10±0,10**	10	1,30±0,15**	9	1,67±0,17**
7 нед.	10	0,00±0,00	8	2,5±0,19*	10	1,90±0,18**	9	2,00±0,17**	8	2,38±0,18*
8 нед.	10	0,00±0,00	7	2,86±0,14*	10	2,20±0,13**	9	2,22±0,15**	8	2,63±0,18*
9 нед.	10	0,00±0,00	7	3,57±0,20*	10	2,80±0,20**	9	3,00±0,17**	8	3,25±0,25*
10 нед.	10	0,00±0,00	5	4,00±0,00*	9	3,33±0,17**	8	3,63±0,18**	6	3,83±0,17*

*Различия достоверны по отношению к интакту. **Различия достоверны по отношению к патологии.
Примечание: п — количество животных в группе.

Таблица 5

Процент гибели крыс при экспериментальной этанол-фуразолидоновой кардиомиопатии (А%/п)

	Интакт	Патология	Субстанция зллаговой кислоты, 1 мг/кг	Таблетки зллаговой кислоты, 1 мг/кг	Препарат сравнения "Кверцетин", 5 мг/кг
1 нед.	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10
2 нед.	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10
3 нед.	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10
4 нед.	0/10	10/10	0/10	0/10	0/10
5 нед.	0/10	10/10	0/10	0/10	10/10
6 нед.	0/10	20/10	0/10	0/10	10/10
7 нед.	0/10	20/10	0/10	10/10	20/10
8 нед.	0/10	30/10	0/10	10/10	20/10
9 нед.	0/10	30/10	0/10	10/10	20/10
10 нед.	0/10	50/10*	10/10	20/10	40/10

*Различия достоверны по отношению к интакту.
Примечание: А,% — процент погибших животных от общего числа животных в группе; п — количество животных в группе.

ние уровня всех изучаемых показателей ПОЛ, но в гомогенате миокарда достоверно увеличился только уровень МДА, ДК и каталазы, а активность СОД и уровень GSH достоверно понизились. Это происходило в результате количественного перехода этих ферментов из тканей в кровь. Подобное явление рассматривают как приспособительную реакцию организма к интенсивно возросшей активности СРО [3]. В группе контрольной патологии наблюдали также нарушения функций миокарда, что подтверждают изменения показателей ЭКГ (табл. 3). На пятой неделе эксперимента

достоверно увеличивался показатель ишемии миокарда (смещение сегмента ST от изолинии) [27] (рис. 2б). Это свидетельствует о развитии кардиогипоксии, связанной с нарушением клеточного транспорта в кардиомиоцитах вследствие перекисидации клеточных мембран и изменения их проницаемости. В конце эксперимента (на 10-й неделе) на ЭКГ животных группы контрольной патологии наблюдали достоверное снижение ЧСС (брадикардию), уменьшение систолического выброса, т.е. сократительной функции миокарда (снижение СП), и увеличение времени возбуждения

желудочков в момент систолы (увеличение времени интервала QT) [19, 27], что свидетельствует об истощении сердечной мышцы. Отмеченные функциональные изменения сопровождалось нарушением структуры ткани миокарда, что подтверждают результаты морфологических исследований.

В группе контрольной патологии ухудшалось также общее состояние животных. На второй неделе эксперимента у крыс данной группы развивалась атаксия, как следствие токсического действия этанола на ЦНС. К завершению исследований она достигла максимальной степени (табл. 4). На

чиная с 4-й недели эксперимента наблюдалась гибель животных. К концу эксперимента данный показатель составил 50% (табл. 5).

Лечебно-профилактическое введение субстанции и таблеток элаговой кислоты существенно предотвращало нарушение структуры ткани миокарда, что подтвердили результаты гистологических исследований и достоверное снижение ВКС (рис. 1в, табл. 1). В срезах миокарда сердечно-мышечные волокна в основном были обычного вида. Лизис, гомогенизация и фрагментация волокон были редкими и ограниченными. В целом строма миокарда соответствовала норме (рис. 1а). Необходимо отметить, что как субстанция, так и таблетки ЭК оказывали однотипное по выраженности влияние на морфоструктуру миокарда. Введение кверцетина оказывало менее выраженное кардиопротекторное действие. Имело место довольно распространенное альтеративное повреждение сердечно-мышечных волокон, клеточная инфильтрация. В то же время численность таких повреждений была меньше, чем в группе контрольной патологии. Было выявлено также огрубление стромы миокарда, но без образования полей склероза. Под действием субстанции, таблеток ЭК и кверцетина происходило выраженное подавление цитолитических процессов в кардиомиоцитах (табл. 1).

Применение исследуемых препаратов влияло на процессы СРО, все тестируемые показатели ПОЛ достоверно изменялись в сторону интакта (табл. 2).

При анализе функционального состояния миокарда было установлено, что у животных, по-

лучавших субстанцию, таблетки ЭК и кверцетин, на 5-й неделе исследований достоверно нормализовался потенциал возбуждения предсердий (Р). Показатель ишемии миокарда (смещение сегмента ST от изолинии) [27] был достоверно ниже, чем у животных группы контрольной патологии (рис. 2в, табл. 3). Субстанция и таблетки ЭК понижали степень ишемии более выражено, чем препарат сравнения "Кверцетин" (рис. 2г, табл. 3). В конце эксперимента (10-я неделя) анализ ЭКГ показал, что у животных, получавших субстанцию ЭК, систолический показатель восстанавливался до уровня интактного контроля. Таблетки ЭК восстанавливали сократительную способность миокарда на уровне тенденции, а в результате применения кверцетина интенсивность систолы осталась на уровне патологии (табл. 3). Как субстанция, так и таблетки ЭК достоверно повышали частоту сердечных сокращений (ЧСС). Применение кверцетина не привело к улучшению функционального состояния миокарда. Показатели ЧСС, СП и QT оставались на уровне патологии, а изменение потенциалов Р и Т свидетельствует об углублении патологического процесса. Достоверно понижалась возбудимость предсердий (значение Р ниже, чем в контрольной патологии) и достоверно повысилась интенсивность возбуждения желудочков в диастоле (показатель Т выше, чем в группе нелеченных животных), что указывает на недостаточное кардиопротекторное действие кверцетина (табл. 3).

При анализе общего состояния животных опытных групп было установлено, что под действи-

ем всех изучаемых препаратов уменьшалась степень атаксии у крыс, однако препарат сравнения понижал данный показатель несколько менее выражено, чем субстанция и таблетки ЭК (табл. 4). Количество погибших животных в конце эксперимента (на 10-й неделе) в группе животных, получавших субстанцию ЭК, составило 10%; в группе животных, получавших таблетки ЭК — 20%; количество летальных исходов в группе, получавшей кверцетин, составило 40%, но этот уровень летальности был статистически незначимым в сравнении с интактным контролем (табл. 5).

Таким образом, проведенные исследования показали, что субстанция ЭК, ее лекарственная форма — таблетки ЭК и препарат сравнения "Кверцетин" на модели хронической этанол-фуразолидоновой кардиомиопатии у крыс, благодаря высокой антиоксидантной активности, проявляют кардиопротекторное действие.

Как субстанция ЭК, так и ее лекарственная форма — таблетки превосходят по кардиопротекторной активности препарат сравнения "Кверцетин", что проявляется в более стабильном эффекте по всем функциональным показателям (табл. 1-5).

Сопоставление выраженности кардиопротекторных эффектов субстанции ЭК и ее лекарственной формы — таблеток позволяет сделать вывод об адекватности их технологии (табл. 1-5).

Изложенное является обоснованием для проведения дальнейших доклинических исследований с целью создания на основе ЭК препарата-антиоксиданта с кардиопротекторным действием.

ЛИТЕРАТУРА

1. Антоненко В.Д., Ципленкова В.Г., Вихерт А.Н., Панченко Л.Ф. //Бюл. эксп. биол. и мед. — 1990. — Т. 109, №5. — С. 446-449.
2. Барсель В.А., Щедрина В.С., Вахлеев В.Д. //Кардиология. — 1998. — Т. 38, № 5. — С. 18-20.
3. Владимиров Ю.А., Арчаков А.И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. — М., 1972. — 131 с.
4. Ганджа И.М. //Врачеб. дело. — 1991. — №5. — С. 3-8.

5. Горб Г.Д., Гугнин С.А., Жданюк Ю.И. К вопросу патогенетической профилактики ишемической болезни сердца антиоксидантами. Актуальные проблемы клинической кардиологии: Тез. докл. рег. конф. — Томск, 1990. — С. 59.
6. Горб Г.Д., Маковская Т.Е., Цыбульник З.И. и др. Применение антиоксидантов в комплексном лечении больных ишемической болезнью сердца в пожилом и старческом возрасте: Тез. и реф. докл. I съезда геронтологов и гериатров УССР, 4-6 окт. 1988 г. — Днепропетровск, 1988. — С. 57.
7. Горб Г.Д., Толмач Д.В., Гетманец Р.А. и др. Антиоксиданты в многофакторной профилактике ишемической болезни сердца: Тез. докл. обл. науч. конф. — Донецк, 1990. — С. 23-24.
8. Грудцин Г.В. //Кардиология. — 1991. — Т. 31, №4. — С. 94-100.
9. Гублер Е.В., Генкин А.А. Применение критериев непараметрической статистики для оценки различий двух групп наблюдений в медико-биологических исследованиях. — М.: Медицина, 1969. — С. 9.
10. Гугнин А.Г., Губергриц Е.А., Жданюк Ю.И. Применение антиоксидантов в комплексной патогенетической терапии ишемической болезни сердца: Тез. докл. I съезда кардиол. Казахстана. — Алма-Ата, 1991. — Т. 2. — С. 127.
11. Дашкевич В.Е., Мокрик Г.А., Ксаверчук Н.П. //Педиатр., акушер. и гинекол. — 1991. — №6. — С. 36-38.
12. Ерохина Л.Н., Коханова И.П. Эффективность рациональной терапии с использованием антиоксидантов у больных с впервые выявленным туберкулезом легких и хроническим алкоголизмом. Туберкулез. — К., 1991. — Вып. 23. — С. 60-63.
13. Жданюк Ю.И. Состояние перекиеного окисления липидов у больных кардиомиопатиями и пути его коррекции антиоксидантами: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — Х., 1992. — 24 с.
14. Жданюк Ю.И., Гугнин А.Г., Губергриц Е.А., Гугнин С.А. Состояние перекиеного окисления липидов и перспективы применения антиоксидантов у больных кардиомиопатиями: Тез. докл. I съезда кардиол. Казахстана. — Алма-Ата, 1991. — Т. 2. — С. 58.
15. Ивахненко А.К., Бунятян Н.Д., Яковлева Л.В. Хроническая фуразолидоново-алкогольная кардиомиопатия в эксперименте: Мат. научно-практ. семинара по созданию новых лек. средств. — Х., 1999. — С. 98-105.
16. Коган А.Х., Кршов В.И., Соколова И.Я. //Терапевт. архив. — 1994. — Т. 66, № 4. — С. 32-36.
17. Лебедев С.П. Клиническая морфология алкогольной болезни: Дисс. ... д-ра. мед. наук. — М., 1985. — 380 с.
18. Малая Л.Т. Диагностика и лечение алкогольной кардиомиопатии. — Х.: Харьк. НИИ терапии, 1987. — 19 с.
19. Мурашко В.В., Струтынский А.В. Электрокардиография. — М.: Медицина, 1991. — 288 с.
20. Олесин А.И., Павлова Р.Н., Лобанов Н.А. //Терапевт. архив. — 1991. — Т. 63, № 4. — С. 82-86.
21. Пауков В.С., Угрюмое А.И. Медико-биологические проблемы алкоголизма. — М., 1988. — С. 92-97.
22. Пятницкая Н.И. Злоупотребление алкоголем и начальная стадия алкоголизма. — М., 1988. — С. 110-115.
23. Резников К.М., Леонова А.Н, Китаева Р.И. и др. //Бюл. эксп. биол. и мед. — 1935. — №5. — С. 532-534.
24. Рудык Б.И., Сабадышин Р.А. //Врачеб. дело. — 1992. — №4. — С. 25-28.
25. Рыболовлев Ю.П., Сидляров Д.П., Афонин Н.И. Токсикологические аспекты безопасности ГЛФ. — М., 1981. — С.9.
26. Сокрут В.Н., Яблчанский Н.И., Либман Т.Я., Жданюк Ю.И. Состояние перекиеного окисления липидов крови при различных формах экспериментального инфаркта миокарда. Научно-технические проблемы современной терапии: Тез. докл. обл. научно-практ. конф., 27-29 дек. 1989 г. — Х., 1989. — С. 79-84.
27. Сумароков А.Б., Михайлов А.А. Клиническая электрокардиология. — М.: Медицина, 1975. — 224 с.
28. Сыркин А.Л., Барсель В.А., Аллилуев И.Г. //Клин. мед. — 1996. — Т. 74, №3. — С. 24-27.
29. Фролов В.М., Пересадин Н.А., Хомутянская Н.И., Пшеничный И.Я. //Лікарська справа. — 1993. — №4. — С. 84-86.
30. Яковлева Л.В., Ивахненко А.К., Бунятян Н.Д. //Экспер. и клин. фармакология. — 1998. — Т. 61, №3. — С. 32-34.
31. Valenzuela A., Lagos C., Schmidt K., Videla L. //Biochem. Pharmacol. — 1985. — Vol. 34. — P. 2209-2212.