

© Джигалюк О.В., Степанюк Г.І., Вернигородський С.В.

УДК: 616.123:616-005.4:547.856.1

*Джигалюк О.В., Степанюк Г.І., Вернигородський С.В.*

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, кафедра фармакології, кафедра патологічної анатомії, судової медицини та права, (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця-18, 21018, Україна)

## **МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ МІОКАРДА ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ ІШЕМІЇ В УМОВАХ ЗАСТОСУВАННЯ КАРДІОПРОТЕКТОРІВ**

---

**Резюме.** За результатами патоморфологічного дослідження міокарда в експериментальних тварин в умовах гострої норадреналінової ішемії встановлено наявність цитопротекторних та антигіпоксичних властивостей у похідного хіназоліну сполуки ПК-66, котрі за своєю ефективністю не поступаються мексидолу та кордарону.

**Ключові слова:** міокард, морфологічні зміни, кардіопротектори, сполука ПК-66, мексидол, кордарон.

---

### **Вступ**

Ішемічна хвороба серця (ІХС) залишається на першому місці в структурі смертності працездатного населення України. У структурі поширеності хвороб системи кровообігу і захворюваності на них серед дорослих її частка становить відповідно 34,1 і 28,0%, а серед працездатного населення - 27,3 і 24,3%. На ІХС серед дорослих припадає 67,6% випадків смерті у структурі хвороб системи кровообігу [4]. Отже, вивчення механізмів розвитку і прогресування цього захворювання є важливим медико-біологічним завданням. В останні роки в лікуванні хворих з кардіальною патологією все більша увага надається застосуванню препаратів з метаболічним ефектом, які зможуть скласти достатньо аргументовану альтернативу традиційній антиангінальній терапії [6, 8, 9, 14]. Одним із можливих варіантів вирішення цього питання є залучення до схем інтенсивної терапії препаратів із кардіопротекторними властивостями. Незважаючи на постійне розширення арсеналу лікарських засобів за рахунок нових препаратів із захисною дією на ішемізований міокард (тіотріазолін, корвітин, мексикор та ін.), які здатні впливати на різні етапи розвитку ішемічного каскаду, на сьогодні не існує еталонного кардіопротектора для лікування гострої ішемії. Лише ?-адреноблокатори з позиції доказової медицини можна розглядати як ефективні кардіопротектори в умовах інфаркту міокарда [15, 18]. Все це обумовлює призначення додаткових лікарських засобів, яким в тій, чи іншій мірі, притаманна кардіопротекторна дія, що часто формує явище поліпрагмазії. Саме тому сьогодні ведеться інтенсивний пошук нових молекул з кардіопротекторними властивостями, які б могли стати основою для створення нового більш ефективного та без-

печного вітчизняного лікарського засобу, що є актуальну задачею фармакології. В цьому плані нашу увагу привернули похідні 4-оксо(аміно-)хіназоліну, сполука ПК-66, фармакологічні властивості якої (протигіпоксична, антиоксидантна, актопротекторна) добре співставляються з патогенезом ІХС [3]. Для порівняння взято кордарон та мексидол, які широко використовуються в якості кардіопротекторних засобів [7].

**Мета дослідження:** оцінити морфологічні зміни міокарда та дати порівняльну характеристику цитопротекторного ефекту нової сполуки ПК-66 в порівнянні з мексидолом та кордароном в умовах гострої експериментальної ішемії.

### **Матеріали та методи**

Дослідження проведено на 35 нелінійних щурах-самцях масою тіла 150-220 г., розподілених на 5 груп по 7 тварин у кожній: 1 - інтактні щури; 2- щури з експериментальною ішемією міокарда (ЕІМ) без лікування (контроль); 3 - 5 щури з ЕІМ, ліковані кордароном (10 мг/кг, в/о), мексидолом (100 мг/кг, в/о) та сполукою ПК-66 (10 мг/кг, в/о). Ішемію міокарда моделювали шляхом в/о введення тваринам упродовж 7 діб норадреналіну гідрохлориду у зростаючих дозах [10]. Досліджувані речовини вводили щурам щоденно превентивно за 35-45 хв. до введення норадреналіну. Щури контрольної групи отримували у відповідному об'ємі 0,9% NaCl. Евтаназію тварин проводили на 8 добу експерименту передозуванням ефіру. Для оцінки морфологічних змін міокарда піддослідних тварин в умовах експериментальної ішемії при застосуванні сполуки ПК-66 шматочки серцевого м'яза фіксували в 10% розчині нейтрально-

го формаліну. Мікропрепарати готували за стандартною методикою, гістологічні зразки товщиною 5-7 мкм фарбували гематоксиліном і еозином, пікрофуксином за ван Гізоном, комбінацією ШІК-реакції з альціановим синім [2].

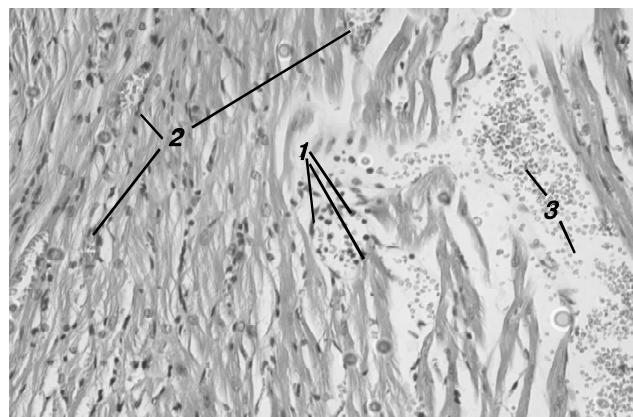
Мікроскопію і фотографування гістологічних препаратів проводили за допомогою світлового мікроскопа OLIMPUS BX 41 при збільшеннях у 40, 100, 200, 400 та 1000 разів. Отримували і обробляли зображення, проводили морфометрію та статистичну обробку за допомогою програми "Quick PHOTO MICRO 2.3". Вміст клітинних елементів визначали з розрахунку на одиницю умової площині (1мм<sup>2</sup>). При виконанні морфометричних досліджень керувалися основними зasadами, викладеними у керівництві Г.Г.Автандилова (2002) [1].

### Результати. Обговорення

При мікроскопічному дослідженні міокарда в групі інтактних тварин патологічні зміни не реєстрували. Мало місце помірне кровонаповнення інtramіокардіальних судин гемомікроциркуляції, з деяким його переважанням з боку венозних судин (венул) і капілярів. Ендотелій судин зі сплющеними ядрами і, практично непомітним вузьким обідком цитоплазми. Клітинна інфільтрація строми була відсутня. М'язові волокна рівномірно забарвлювалися фоновими барвниками, на поздовжніх зразках їх вставні диски між кардіоміоцитами у вигляді поперечних оксифільних смужок чітко візуалізувалися. Поперечна посмугованість типових кардіоміоцитів на всьому протязі також була виразною, а поздовжня менш чітко визначалася, а місцями і зовсім не розрізнялася. Товщина (діаметр) кардіоміоцитів в середньому склала  $7,9 \pm 0,314$  мкм, площа поперечного їх перетину -  $63,4 \pm 0,763$  мкм<sup>2</sup>. У центрі кардіоміоцитів розташовувалося одне округло-овальне ядро з рівномірно розподіленим хроматином, зрідка їх було два. Площа поперечного перетину ядер у середньому дорівнювала  $28,1 \pm 0,504$  мкм<sup>2</sup>. Ширина зони перимізію складала в середньому  $27 \pm 0,614$  мкм, ендомізію -  $4,4 \pm 0,339$  мкм.

У групі нелікованих тварин з ЕІМ, відзначалися виражені зміни дисциркуляторного характеру у вигляді значного рівномірного розширення зони пери- та ендомізію ( $38,8 \pm 0,489$  мкм та  $11,6 \pm 0,371$  мкм, відповідно), що свідчить про інтерстиціальний набряк міокарда. У судинах мікроциркуляторного русла (МЦР), в основному у венулах та капілярах, спостерігали ознаки гіпремії - розширений просвіт судин із незміненою стінкою був виповнений вільно розташованим серед плазми еритроцитами, а також стазу - ендотелій судин набряклий, розширений просвіт самих судин був виповнений деформованими еритроцитами і невеликою кількістю плазми, розподіленої переважно по периферії судини. Крім того, в частині венул спостерігався сладж-феномен. Також мали місце дрібновогнищеві діапедезні крововиливи в перимізії (рис. 1).

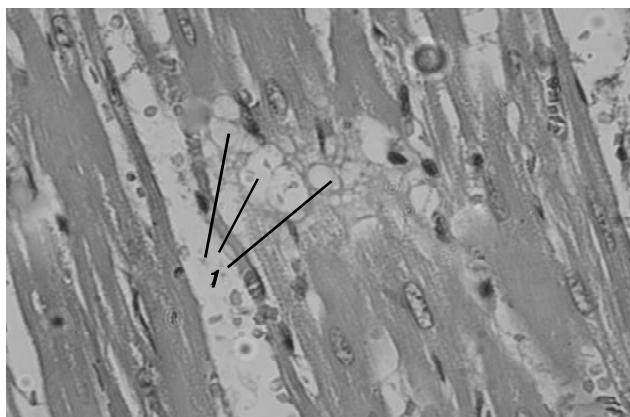
Якщо гіпремія мала рівномірно поширеній харак-



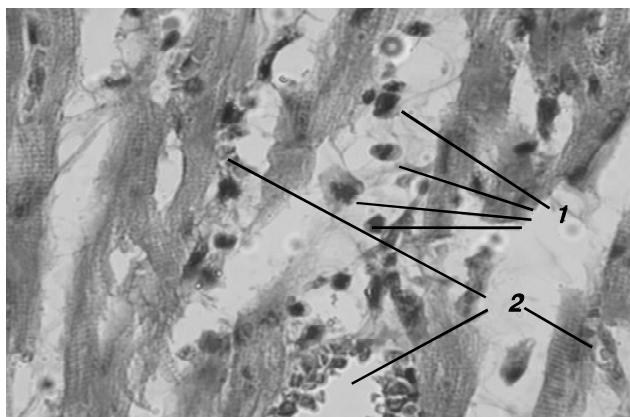
**Рис. 1.** Міокард щура контрольної групи на 8 добу спостереження. 1 - набряклий ендотелій судин гемомікроциркуляції; 2 - повнокрів'я судин; 3 - діапедезні крововиливи. Гематоксилін-еозин. х400.

тер, то явища стазу, сладж-феномен і діапедезні крововиливи відзначалися частіше у субендокардіальних відділах міокарда. Спостерігалося також набухання ендотелію шлуночків, локальний субендотеліальний набряк.

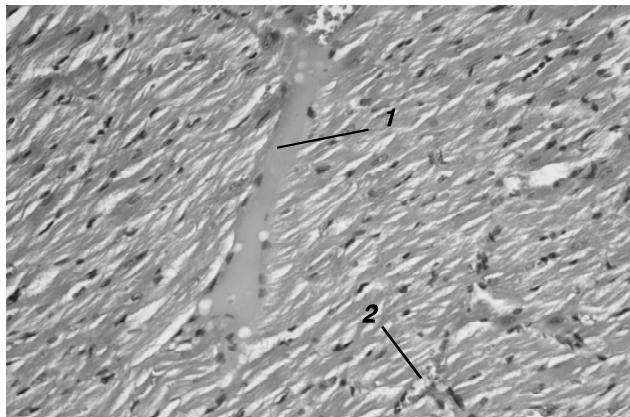
У стінці артеріол виявляли ознаки плазморагії. У стромі зрідка зустрічалися невеликі лімфо-гістіоцитарні інфільтрати з невеликим числом фібробластів, а іноді й ліпоцитів. Середній діаметр кардіоміоцитів склав  $12,4 \pm 0,476$  мкм, середня площа їх поперечного зразу -  $127,7 \pm 0,760$  мкм<sup>2</sup>. З боку значної частини кардіоміоцитів мало місце їх набухання з вираженою еозинофільною гомогенізацією саркоплазми, базофільними пікнотичними ядрами. При цьому більш ніж у 50% ядер збережених кардіоміоцитів встановлена конденсація хроматину у вигляді чітко вираженого його шару з нерівними обрисами біля стінки ядра, а також великих грудочок хроматину в центрі ядра. Площа поперечного зразу ядер в середньому склала  $38,0 \pm 0,537$  мкм<sup>2</sup>, фрагментації м'язових волокон не відзначалося. Виявлялися зони міофібрілярної дегенерації і ділянки з розволокненням і хвилеподібною звивистю як поодиноких, так і окремих груп м'язових волокон, а також відзначалася нерівномірність їх забарвлення фоновими барвниками, глибчастий розпад міофібріл кардіоміоцитів. Поряд з цим реєстрували клітини з посиленням анізотропії А-дисків міофібріл, що поєднувалися з укороченням (витонченням) ізотропних дисків, аж до їх повного злиття з утворенням суцільного анізотропного конгломерату, в якому не визначалася поперечна посмугованість (контрактурне пошкодження кардіоміоцитів). Окремі групи кардіоміоцитів мали, навпаки, значно просвітлену саркоплазму (ознака міоцитолізу). Зустрічалися також поодинокі кардіоміоцити з різким послабленням тинктуральних властивостей в центральній частині м'язового волокна і збереженням забарвлення саркоплазми в периферичних її зонах. Ядра в таких клітинах мали неправильно овальну форму. Виявлялися неве-



**Рис. 2.** Міокард щура контрольної групи на 8 спостереження. 1 - вакуолізація кардіоміоцитів. Гематоксилін-еозин. х1000.



**Рис. 3.** Міокард щура експериментальної групи на 8 добу після застосування кордарону. 1 - лімфо-гістіоцитарні елементи; 2 - повнокрів'я капілярів і венул. Гематоксилін-еозин. х1000.



**Рис. 4.** Міокард щура експериментальної групи на 8 добу після застосування кордарону. Явища стазу (1) і повнокрів'я (2) в судинах гемомікроциркуляції. Гематоксилін-еозин. х400.

лікі фокуси міокарда з виразною вакуолізацією кардіоміоцитів, їх розпадом без клітинної реакції. Найчастіше зазначені зміни спостерігали в м'язових волокнах, які розташовувалися безпосередньо під ендокардом або поблизу його (рис. 2).

Таким чином, курсове введення експериментальним тваринам норадреналіну у зростаючих кількостях викликало порушення мікроструктури серцевого м'ява, що проявлялось розладами дисциркуляторного характеру у вигляді значного рівномірного розширення зони пери- і ендомізію, дрібновогнищевими діапедезними крововиливами в перимізій, міофібрілярною дегенерацією та глибчастим розпадом як поодиноких, так і окремих груп м'язових волокон, дистрофією, набряком і, навіть загибеллю окремих кардіоміоцитів, утворенням (у відповідь на альтерацию) невеликих вогнищ продуктивного запалення, що складалися головним чином з і макрофагів, лімфоцитів і невеликої кількості фібробластів.

У разі застосування кордарону в інтерстиціальних тканинах міокарда, прилеглих до судинної мережі, спостерігалася незначна вогнищева периваскулярна інфільтрація нечисленними гістіоцитарними елементами і лімфоцитами (рис. 3).

Ширина зони перимізію складала в середньому  $37,2 \pm 0,785$  мкм, ендомізію -  $9,4 \pm 0,635$  мкм, тобто, стромальний набряк фіброзної тканини зберігався, але був виражений в меншій мірі. У венулах і капілярах були ознаки гіперемії, а також стазу, при одночасному недокрів'ї артеріол. Вогнищеві крововиливи не спостерігалися, хоча зберігалася дистонія кровоносних судин, переважно венозного компоненту з поодинокими еритроцитарними екстравазатами. Ендотелій судин і шлуночків мав сплющений вигляд (рис. 4).

У той же час зберігалося набухання частини кардіоміоцитів з вираженою еозинофілією цитоплазми, без піknозу ядер і глибчастого розпаду міофібріл. Товщина кардіоміоцитів в середньому склала  $11,5 \pm 0,5$  мкм, площа поперечного їх перетину -  $118,1 \pm 0,795$  мкм<sup>2</sup>, площа поперечного зізу ядер -  $34,3 \pm 0,578$  мкм<sup>2</sup>. У 30% ядер збережених кардіоміоцитів виявлено пристінкове (переважно) і \ або центральне розташування ядерного хроматину у вигляді оптично щільних грудочок (його конденсація). Самі ядра в основному мали правильну округло-овальну форму. Фрагментації м'язових волокон на всьому протязі не відзначалося. Тим не менш, відзначалися ділянки міокарда, де поперечна смугастість м'язових клітин була змазана, спостерігалися зони її відсутності. Зберігалися ділянки контрактурного пошкодження кардіоміоцитів, але в меншій мірі, ніж в групі контрольних тварин. Також визначалися поодинокі хвилеподібно покручені м'язові волокна (рис. 5).

Зазначені зміни в м'язових волоках спостерігалися на всьому протязі, але частіше в тих, які розташувалися в субендокардіальній зоні.

На тлі застосування мексидолу ширина зони перимізія складала в середньому  $35,3 \pm 0,731$  мкм, ендомізія -  $7,6 \pm 0,305$  мкм. Товщина кардіоміоцитів в середньому дорівнювала  $9,2 \pm 0,442$  мкм, площа поперечного їх перетину -  $89,5 \pm 1,536$  мкм<sup>2</sup>. Тобто стромальний і клітинний набряк зберігався, але був помірним. З боку судин

гемомікроциркуляції реєстрували незначну венулярно-капілярну гіперемію, в основному в субендокардіальній зоні. Крововиливі і еритроцитарних екстравазатів не виявлено (рис. 6). Ендотелій судин і шлуночків серця мав звичайний вигляд. Клітинна інфільтрація строми була виражена незначно і представлена у вигляді поодиноких гістіоцитів, що нерегулярно визначаються. Фрагментації м'язових волокон на всьому протязі не спостерігалося, але зустрічалися поодинокі хвилеподібно покручені волокна. На більшому протязі поперечна посмугованість типових кардіоміоцитів була виразною, а поздовжня - не скрізь розрізнялася.

При цьому мало місце набухання поодиноких кардіоміоцитів з гомогенною еозинофілією цитоплазми і піknозом ядер, такі волокна визначалися в субендокардіальній зоні (рис. 7). Площа поперечного зізу ядер склада 29,3±0,843 мкм<sup>2</sup>. Конденсація хроматину була виявлена менш, ніж в 25% ядер і мала в основному пристінкове розташування.

На тлі застосування препаратору ПК-66 ширина зони перимізію складала в середньому 29,38±1,265 мкм, ендомізію - 5,0±0,333 мкм, і була близькою до показників у контролі. Товщина кардіоміоцитів в середньому дорівнювала 8,1±0,546 мкм, площа поперечного їх перетину - 68,5±2,0 мкм<sup>2</sup>. Були відсутні достовірні ознаки стромального і целюлярного набряку. З боку судин гемомікроциркуляції мале місце помірне, відносно рівномірне, їх кровонаповнення, без ознак дистонії та діапедезу еритроцитів, окремі були з розширеним просвітом та нерівномірним кровонаповненням.

Ендотелій судин і шлуночків зберігав звичайну гістологічну будову. Клітинна інфільтрація строми була відсутня.

Набухання поодиноких кардіоміоцитів з еозинофілією і гомогенізацією цитоплазми і піknозом ядер визначалися лише в субендокардіальних відділах (рис. 8).

В інших кардіоміоцитах чітко проглядалася поперечна посмугованість, ядра кардіоміоцитів мали правильну округло-овальну форму, площа поперечного перерізу їх в середньому дорівнювала 28,4±0,777 мкм<sup>2</sup>. Конденсація хроматину виявлена менш, ніж у 15% ядер і мала в основному пристінкове розташування.

Таким чином, аналіз гістологічних препаратів міокарда на світлооптичному рівні показав, у всіх експериментальних групах тварин на тлі дії норадреналіну мало місце пошкодження кардіоміоцитів, зміни судин гемомікроциркуляції і порушення кровопостачання серцевого м'яза.

Однак виявлені патологічні зміни мали різну ступінь виразності і поширеності в залежності від застосованого фармакологічного засобу. Найбільші зміни спостерігалися в мікроструктурі міокарда контрольних тварин після введення норадреналіну без корекції, що підтверджувалося морфометричними даними.

Так розширення зони пери- і ендомізію складало 38,8±0,489 мкм та 11,6±0,371 мкм в порівнянні з інтак-

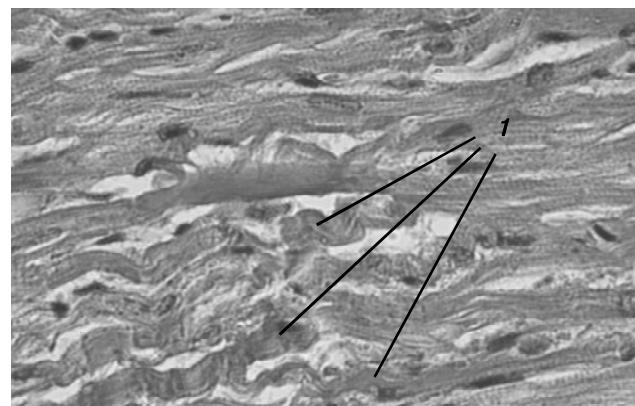


Рис. 5. Міокард щура експериментальної групи на 8 добу після застосування кордарону. 1 - хвилеподібно покручені м'язові волокна. Гематоксилін-еозин. x1000.

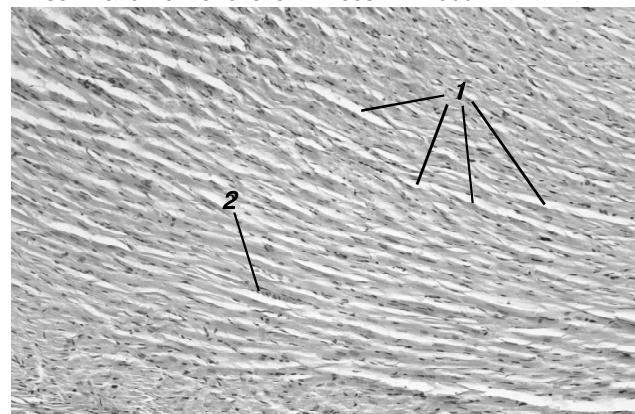


Рис. 6. Міокард щура експериментальної групи на 8 добу після застосування мексидолу. 1 - помірний набряк інтерстицію; 2 - повнокрів'я капілярів. Гематоксилін-еозин. x200.

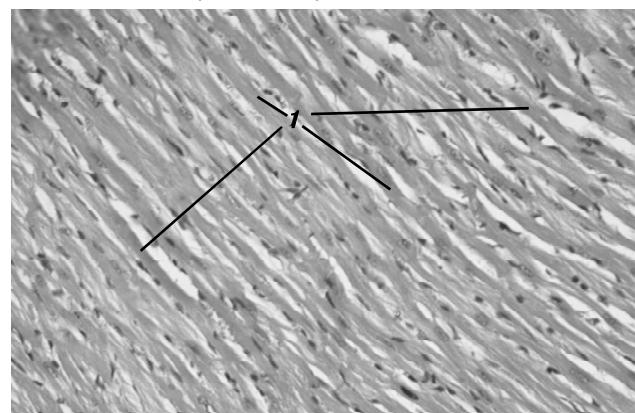
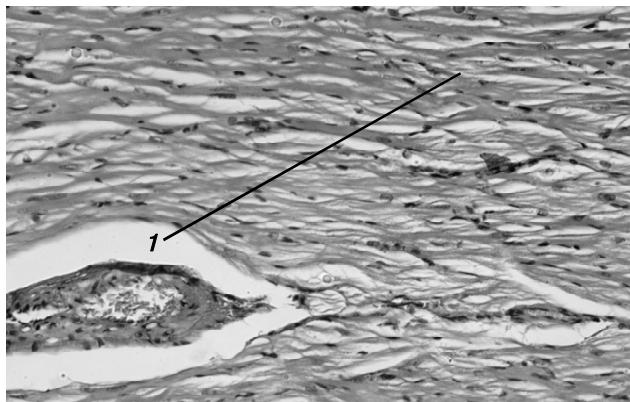


Рис. 7. Міокард щура експериментальної групи на 8 добу після застосування мексидолу. 1 - кардіоміоцити з гомогенізованою саркоплазмою. Гематоксилін-еозин. x400.

тною групою 27,0±0,614 мкм і 4,4±0,339 мкм відповідно,  $p<0,001$ . У даному випадку зустрічалися ділянки міокарда з вираженою дистрофією, набряком і, навіть загибеллю окремих кардіоміоцитів, утворенням (у відповідь на альтерациі) невеликих вогнищ продуктивного запалення, що складалися головним чином з мак-



**Рис. 8.** Міокард щура експериментальної групи на 8 добу після застосування сполуки ПК-66. 1 - гомогенізація саркоплазми поодиноких кардіоміоцитів. Гематоксилін-еозин. х400.

рофагів, лімфоцитів і невеликої кількості фібробластів. Характер запалення свідчить, що на 7 добу після застосування норадреналіну без корекції, в міокарді щурів ще не закінчилося ремоделювання пошкоджених ділянок, а також зберігалася проліферація в зоні запалення фібробластів.

Застосування ПК-66, як і референт-препараторів, сприяло зменшенню ступеня і поширеності патологічних змін в міокарді, викликаних експериментальною ішемією. На сьогодні відомо, що оптимізація енергетичного метаболізму міокарда базується на підвищенні окислення глюкози міокардом, що підсилює функціональну спроможність серця та захищає міокард від ішемічних і реперфузійних пошкоджень. За умов гіпоперфузії використання глюкози міокардом може покращуватися при модуляції метаболізму вільних жирних кислот не без допомоги препаратів, що інгібують їх окислення [8]. Ремоделювання міокарда, що відбувається після епізоду ішемічного ушкодження, має один дуже важливий аспект - перебудову сполучнотканинного каркаса. При цьому розвивається ферментативне розщеплення сполучнотканинних волокон (переважно колагену) і синтез проміжної речовини, згідно з новими умовами механічних навантажень органу. Найбільшу роль у цьому процесі відводять ферментам групи металопротеаз [19, 20]. В нашому дослідженні зміни, які ми реєстрували в ендомізії, опосередковано можуть свідчить про ступінь дезорганізації міокардіального матриксу. В даному контексті система МЦР відіграє важливу роль, так як за її участі здійснюються всі обмінні процеси, що визначають характер і рівень пластичного і енергетичного забезпечення органів і тканин організму. Порушення кровообігу в судинах МЦР серця відіграють важливу роль у патогенезі різних захворювань при дії несприятливих факторів і можуть бать виділені як окремий тип ішемії - мікросудинна ішемія [5]. У ході нашого дослідження встановлено, що ступінь виразності дисциркуляторних змін та проміжної речовини залежала від типу кардіоп-

ротектора. Так під дією кордарону зареєстрований менш виразний захисний ефект на ушкоджений серцевий м'яз, ніж під впливом ПК-66 та мексидолу. На тлі застосування кордарону у міокарді зберігалися ознаки набряку, розлади кровообігу у вигляді стазу і ерітродіапедезу, мали місце осередки продуктивного запалення і значних дистрофічних змін кардіоміоцитів. При використанні мексидолу також виявлялися поодинокі патологічно змінені серцеві м'язові волокна, розсіяні гістіоцитарні елементи в стромі, однак розлади кровообігу і явища набряку (як стромального так і внутрішньоклітинного) були значно меншими. Найбільший протекторний ефект, щодо пошкоджуючої дії на міокард норадреналіну, відзначений у разі застосування сполуки ПК-66. До кінця експерименту у тварин, які отримували ПК-66, зміни в міокарді мали мінімальний характер, гистологічна будова серцевого м'яза була близькою до такої в інтактній групі. Ознаки запалення і виражених розладів кровообігу були відсутні. Зауважимо, що в порівнянні з інтактним міокардом де мале місце деяке збільшення показників ширини стромальних просторів і діаметру кардіоміоцитів, що свідчить про повне збереження міжклітинного і внутрішньоклітинного набряку, проте зазначені патоморфологічні зміни інтерстицію та кардіоміоцитів не носили альтераційного характеру, що спостерігалося в інших експериментальних групах. Крім того на тлі дії ПК-66, зберігалося набухання поодиноких кардіоміоцитів з еозинофілією і гомогенізацією цитоплазми, і піknозом ядер, нерівномірне кровонаповнення судин МЦР. Але ці зміни визначалися лише в субендокардіальній зоні і носили мозаїчний (нерегулярний) характер.

Ішемічні та реперфузійні синдроми, як часті супутники ІХС при атеросклеротичному ураженні судин, та власне ішемія міокарда характеризуються недостатнім забезпеченням тканин киснем, виснаженням запасів АТФ і креатинфосфату в кардіоміоциті, переключенням гліколізу з аеробного на анаеробний шлях, підсиленням внутрішньоклітинного ацидозу, дисфункцією іонних насосних каналів, підвищеннем рівня натрію, кальцію, зниженням рівня калію в цитоплазмі кардіоміоцитів. Розбалансованість окислювально-відновних процесів у мітохондріях призводить до необмеженого утворення вільних радикалів та інших агресивних чинників, які не лише пошкоджують клітинну мембрну кардіоміоцита, але й ініціюють клітинний апоптоз [9, 13, 16, 17, 21, 22]. За даними літератури для нових похідних 4-оксо(аміно)-хіазоліну, зокрема ПК-66, поряд з антистресовою активністю та захисною дією на ішемізований головний мозок [12], притаманний актопротекторний та антигіпоксичний ефект [3], що пов'язано зі спроможністю найбільш активних похідних хіазоліну покращувати перебіг біоенергетичних процесів, нормалізовувати показники оксидантно-антиоксидантної системи організму та кровопостачання життєво важливих органів [11].

### Висновки та перспективи подальших розробок

Профілактичне введення в організм сполуки ПК-66 супроводжується виразним протекторним впливом на ушкоджений норадреналіном серцевий м'яз, переважаючи за захисним ефектом мексидол і особливо, кордарон.

Подальше вивчення та синтез нових препаратів з

цитопротекторними та антиішемічними ефектами, здатністю усувати порушення клітинного метаболізу, іонного гомеостазу та попереджувати розвиток необоротних процесів у міокарді, буде сприяти покращенню діагностично-прогностичних критеріїв, розширенню існуючих уявлень про патогенетичні механізми гіпоксичного пошкодження міокарда та вдосконаленню методів захисту серцевого м'яза при ішемії.

### Список літератури

1. Автандилов Г.Г. Основы количественной патологической анатомии / Г.Г.Автандилов.- М.: Медицина, 2002.- 240с.
2. Автандилов Г.Г. Основы патологоанатомической практики. Рук-во (изд-е 3 доп.) /Г.Г.Автандилов.- М.: Росс. мед. академия последипломного образования.- 2007.- 480с.
3. Альчук О.І. Актопротекторні властивості нових похідних 4-оксо(аміно)- хіназоліну (експериментальні дослідження): автореф. дис. ... к. мед. н.: 14.03.05 /О.І.Альчук; ДУ "Ін-т фармакології та токсикології АМН України".- К., 2011.- 20c.
4. Гандзюк В.А. Аналіз захворюваності на ішемічну хворобу серця в Україні / В.А.Гандзюк //Укр. кардіол. журнал.- 2014.- №3.- С.45-52.
5. Коркушко О.В. Сучасні уявлення про синдром міокардіальної ішемії /О.В.-Коркушко, В.Ю.Лішневська //Кровообіг та гемостаз.- 2003.- №1.- С.8-17.
6. Мазур И.А. Тиотриазолин: фармакологические аспекты и клиническое применение /И.А.Мазур, Н.А.Волошин, И.С.Чекман [и др.].- Запорожье, 2005.- 160с.
7. Машковский М.Д Лекарственные средства /М.Д.Машковский.- 16-е изд., перераб., испр. и доп.- М.: Новая волна, 2012.- 1216с.
8. Нетяженко В.З. Ефективність Тіотриазоліну в лікуванні ішемічної хвороби серця в комбінації зі стандартною терапією. Результати подвійного спілого рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження / В.З.Нетяженко, Т.Й.Мальчевська // Новости мед. и фармации.- 2010.- №13-14.- С.333-334.
9. Нетяженко В.З. Цитопротекція міокарда в лікуванні ішемічної хвороби серця в комбінації зі стандартою терапією. Результати подвійного спілого рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження / В.З.Нетяженко, Т.Й.Мальчевська // Новости мед. и фармации.- 2010.- №13-14.- С.333-334.
10. Попович М.И. Поражение сердца, вызываемое норадреналином, и защитный эффект таурина /М.И.Попович, В.А.Кобец, В.И.Капелько //Физиологический журнал.- 1990.- Т.36, №6.- С.8-12.
11. Семененко Н.О. Церебропротекторные властивості похідних (3-R-2-оксо-2H[1,2,4] триазино [2,3-с] хіназолін-6-іл) карбонових кислот (експерим. дослідження): автореф. дис... к. мед. н.: 14.03.05 /Н.О.Семененко; Одеський держ. мед. ун-т.- Одеса, 2014.- 20c.
12. Ходаківський О.А. Нейропротекторная дія похідних 4-оксо(аміно)-хіназоліну при експериментальній ішемії головного мозку: автореф. дис... к. мед. н.: 14.03.05 /О.А.Ходаківський; Одеський держ. мед. ун-т.- Одеса, 2009.- 21c.
13. Шилов А.М. Некоторые особенности патогенеза ишемической болезни сердца //РМЖ.- 2007.- Т.15, №9.- С.23-29.
14. Щетинин П.П. Роль метаболической кардиопротекции в фармакотерапии ишемической болезни сердца / П.П.Щетинин //Акт. проблемы гуманитарных и естественных наук.- 2015.- №8.- С.- 125-129.
15. b-Blockers in hypertension, diabetes, heart failure and acute myocardial infarction: a review of the literature / J.J.DiNicolantonio, H.Fares, A.K.Niazi [et al.] //Open Heart - 2015.- 2(1), e000230.
16. Dehina L. Trimetazidine demonstrated cardioprotective effects through mitochondrial pathway in a model of acute coronary ischemia /L.Dehina, F.Vaillant, A.Tabib [et al.] //Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology.- 2013.- Vol.386, №3.- P.205-215.
17. Effect of a new class of compounds of the group of substituted 5R1, 6H2-1,3,4-thiadiazine-2-amines on the inflammatory and cytokine response in experimental myocardial infarction / A.P.Sarapul'tsev, O.N. Chupakhin, P.A.Cui [et al.] //Curr. Vasc. Pharmacol.- 2015.- №13(1).- P.43-53.
18. Effect of adherence to evidence-based therapy after acute myocardial infarction on all-cause mortality /H.Hamood, R.Hamood, M.S.Green [et al.] //Pharmacoepidemiol Drug Saf.- 2015.- Vol.24(10).- P.1093-104.
19. Myocardial recovery from ischemia-reperfusion is compromised in the absence of tissue inhibitor of metalloproteinase 4 /T.Abhijit, D.Fan, R.Basu [et al.] //Circulation: Heart Failure.- 2014.- Vol.7.- P.652-662.
20. Newby A.C. Metalloproteinases promote plaque rupture and myocardial infarction: A persuasive concept waiting for clinical translation /A.C.Newby // Matrix Biology.- 2015.- Vol.44-46.- P.157-166.
21. Peng S. The efficacy of trimetazidine on stable angina pectoris: A meta-analysis of randomized clinical trials /S.Peng, M.Zhao, J.Wan //Intern. J. of Cardiology.- 2014.- DOI:10.1016/j.ijcard.2014.10.149
22. The Cardioprotective Effects of Citric Acid and L-Malic Acid on Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury /X.Tang, J.Liu, W.Dong [et al.] //Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine.- 2013. DOI: 10.1155/2013/820695.

**Джигалюк О.В., Степанюк Г.И., Вернигородський С.В.**

### МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ МИОКАРДА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ИШЕМИИ В УСЛОВИЯХ ПРИМЕНЕНИЯ КАРДИОПРОТЕКТОРОВ

**Резюме.** По результатам патоморфологического исследования миокарда у экспериментальных животных в условиях острой норадреналиновой ишемии установлено наличие цитопротекторных и антигипоксических свойств у производного хиназолина соединения ПК-66, которые по своей эффективности не уступают мексидолу и кордарону.

**Ключевые слова:** миокард, морфологические изменения, кардиопротекторы, соединение ПК-66, мексидол, кордарон.

**Dzhigalyuk OV., Stepaniuc G.I., Vernygorodskyi S.V.**

### MORPHOLOGICAL CHANGES OF MYOCARDIUM ARE AT EXPERIMENTAL ISCHEMIA IN THE CONDITIONS OF APPLICATION OF CARDIOPROTECTOR

**Summary.** The cytoprotective and antihypoxic properties of quinazolin derivative of PK-66 compound were established according to

---

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

*pathomorphological investigation of myocardium of experimental animals in conditions of acute noradrenaline ischemia that were highly competitive with mexidol and cordarone efficiency.*

**Key words:** myocardium, morphological changes, cardioprotective drugs, compound of PK-66, Mexidol, Cordarone.

*Рецензент: д.біол.н., професор Піскун Р.П.*

*Стаття надійшла до редакції 9.11.2015*

*Джигалюк Ольга Вікторівна - заочний аспірант кафедри фармакології ВНМУ ім.М.І.Пирогова, лікар-офтальмолог Вінницького госпіталя ветеранів війни; pharmacology@vnmu.edu.ua*

*Степанюк Георгій Іванович - д. мед. н., професор кафедри фармакології ВНМУ ім.М.І.Пирогова; +38 0432 61-14-00; pharmacology@vnmu.edu.ua*

*Вернигородський Сергій Вікторович - д. мед. н., професор кафедри патологічної анатомії, судової медицини та права ВНМУ ім.М.І.Пирогова; +38 0432 53-37-31*

---