

1,2,4-тріазолового ядра (ПКР-123), навпаки, знижує витривалість піддослідних тварин до рівня 1,27 %.

4. Подальший перехід до солей 2-((3-(морфолінометил)-4-*R*-4*N*-1,2,4-тріазол-5-ілтіо)оцтових кислот не супроводжується підвищенням актопротекторної активності.

ЛІТЕРАТУРА

1. Brenner G. M. *Pharmacology* / G. M. Brenner, C. W. Stevens. – 1st ed. – Philadelphia, PA : Elsevier/Saunders, 2012. – 528 p.
2. Jeon K. W. *International Review of Cell and Molecular Biology* / K. W. Jeon. – 1st ed. Oxford : Academic, 2012. – 328 p.
3. *Фармакологическая коррекция утомления* / Ю. Г. Бобков, В. И. Виноградов, В. Ф. Катков [и др.]. – М. : Медицина, 1984. – 208 с.
4. *Доклінічні дослідження лікарських засобів : метод. рекомендації* / за ред. чл.-кор. АМН України О. В. Стефанова. – К. : Авіценна, 2001. – 528 с.

5. Ивантер Э. В. Введение в количественную биологию / Э. В. Ивантер, А. В. Коросов. – Петрозаводск : Изд-во ПетрГУ, 2011. – 302 с.

6. Крушельницька Я. В. *Фізіологія і психологія праці* / Я. В. Крушельницька. – К. : КНЕУ, 2003. – 367 с.

7. *Машковский М. Д. Лекарственные средства* / М. Д. Машковский. – 16-е изд., перераб., испр. и доп. – М. : ООО «Изд-во Новая Волна», 2014. – 1216 с.

8. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. – М. : МедиаСфера, 2002. – 312 с.

9. Солдатов О. В. *Валеология* / О. В. Солдатов. – Х. : Українська інженерно-педагогічна академія, 2012. – 155 с.

REFERENCES

1. Brenner G., Stevens C. *Pharmacology*. 1st ed. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders, 2012. 528 p.
2. Jeon K. *International review of cell and molecular biology*. 1st ed. Oxford: Academic, 2012. 328 p.

3. Bobkov Yu.H., Vinogradov V.I., Katkov V.F., Losev S.S., Smirnov A.V. *Farmakologicheskaja korrektsiia utomleniia* [Pharmacological correction of fatigue]. Moskov, Medecina, 1984. 208 p.

4. Stefanov O.V. *Doklinichni doslidzhennya likarskykh zasobiv* [Preclinical studies of drugs]. Kiev, Avicenna, 2001. 528 p.

5. Ivanter E.V. *Vvedenie v kolichestvennuyu biologiyu* [Introduction to quantitative biology]. Petrozavodsk, PetrHU, 2011. 302 p.

6. Krushelnitska Ya.V. *Fiziologiya i psykholohiya pratsi* [Physiology and psychology of work]. Kyiv, KNEU, 2003. 367 p.

7. Mashkovskii M.D. *Lekarstvennye sredstva* [The drugs]. The 16th edit. Moscow, Novaia Volna, 2014. 1216 p.

8. Rebrova O.Yu. *Statisticheskii analiz meditsinskikh dannykh. Primeneniye paketa prikladnykh programm STATISTICA* [Statistical analysis of medical data. The use of software package STATISTICA]. Moskov, MediaSfera, 2002. 312 p.

9. Soldatov A.V. *Valeologiya* [Valeology]. Kharkiv, Ukr. inzh. acad., 2012. 155 p.

Надійшла 18.09.2014

УДК 599.323.4:616.127:577.15

І. Ф. Бленічев, Л. І. Кучеренко, О. О. Нагорна¹,
Ю. А. Волчик, І. А. Мазур, Н. В. Парнюк

МЕТАБОЛІТОТРОПНІ МЕХАНІЗМИ КАРДІОПРОТЕКТИВНОЇ ДІЇ НОВОГО АНТИАНГІНАЛЬНОГО Й АНТИГІПЕРТЕНЗИВНОГО ПРЕПАРАТУ «ГІПЕРТРИЛ» В УМОВАХ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ІШЕМІЇ МІОКАРДА

НВО «Фарматрон»,

Запорізький державний медичний університет, Запоріжжя, Україна,

¹ Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця, Київ, Україна

УДК 599.323.4:616.127:577.15

И. Ф. Беленичев, Л. И. Кучеренко, Е. А. Нагорная¹, Ю. А. Волчик, И. А. Мазур, Н. В. Парнюк
МЕТАБОЛИТОТРОПНЫЕ МЕХАНИЗМЫ КАРДИОПРОТЕКТИВНОГО ДЕЙСТВИЯ НОВОГО
АНТИАНГИНАЛЬНОГО И АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОГО ПРЕПАРАТА «ГИПЕРТРИЛ» В УСЛОВИЯХ
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ИШЕМИИ МИОКАРДА

НПО «Фарматрон», Запорожский государственный медицинский университет, Запорожье, Украина,

¹ Национальный медицинский университет им. А. А. Богомольца, Киев, Украина

Новый оригинальный препарат (производное 4-амино-1,2,4-триазола) Гипертрил при внутривенном введении белым беспородным крысам (2,5 мг/кг) проявляет более выраженные, чем у метопролола (10 мг/кг), кардиопротективные свойства на окклюзионной и изадрин-питуитриновой моделях инфаркта миокарда. Достоверное кардиопротективное действие у Гипертрила проявляется через 15 мин после введения, а у метопролола — через 60 мин. Важным аспектом кардиопротективного действия Гипертрила является улучшение энергообеспечения миокарда за счет активации компенсаторных цитозольно-митохондриальных шунтов энергии.

Ключевые слова: ишемия миокарда, производные 4-амино-1,2,4-триазола, Гипертрил, энергетический обмен.



I. F. Belenichev, L. I. Kucherenko, O. O. Nagorna¹, Yu. A. Volchik, I. A. Mazur, N. V. Parnyuk
**METABOLITE TROPIC MECHANISMS OF CARDIOPROTECTIVE EFFECT OF NEW ANTIANGINAL
 AND ANTIHYPERTENSIVE DRUG "HYPERTRIL" IN EXPERIMENTAL ISCHEMIA OF MYOCARDIUM**

SPC "Parmatron", Zaporizhzhya State Medical University, Zaporizhzhya, Ukraine,

¹ Bohomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

This investigation is devoted to the study of metabolite tropic mechanisms of cardioprotective activity of new original antianginal and antihypertensive drug Hypertril, derivative of 4-amino-1,2,4-triazole. Parenteral introduction of Hypertril in 2.5 mg/kg dose shows pronounced cardioprotective and antiischemic effect on occlusive and izadrine-pituitrin models of myocardial infarction. As opposed to Metoprolol, Hypertril shows significant cardioprotective effect by 45 minutes earlier in acute myocardial ischemia. Hypertril inhibits mitochondrial pore opening and increase of charge of inner membrane of cardiomyocytes mitochondria, it increases the level of ATP and ADP against the background of growing malate and pyruvate levels, activity of NAD-malate dehydrogenase and decrease of lactate in myocardium. Important features of cardioprotective effect of Hypertril are decrease of mitochondrial dysfunction manifestations in myocardial ischemia and increase of myocardium energy-supply by activation of compensatory cytosolic-mitochondrial energy pathway. All above-said is considered to be experimental justification of further study of potential preparation Hypertril with the aim of clinical application as antianginal drug.

Key words: ischemia of myocardium, derivatives of 4-amino-1,2,4-triazole, Hypertril, energy metabolism.

Початок нинішнього тисячоліття ознаменувався значним поширенням серцево-судинних захворювань, що посіли 2-ге–3-тє місце в структурі смертності промислово розвинених країн [1; 2]. Згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів, важливими компонентами комплексної терапії ішемічної хвороби серця, артеріальної гіпертензії, хронічної серцевої недостатності є діуретики, інгібітори АПФ і β-адреноблокатори [2; 8]. Найбільш доцільним вважається застосування при інфаркті міокарда (ІМ) β₁-адреноблокаторів (метопролол, небіволл, атенолол), які на 23–36 % знижують смертність, обмежують зону некрозу, частоту виникнення аритмій [8; 10]. Проте ці препарати ефективні не при всіх формах інфаркту і мають низку побічних реакцій. Вищевикладене є обґрунтуванням для створення принципово нових препаратів для лікування ІМ. Співробітниками НВО «Фарматрон» був розроблений підхід до створення нових антиангінальних препаратів і синтезована сполука — похідне 4-аміно-1,2,4-тріазолу під шифром «МТ», надалі — Гіпертрил, яке має NO-міметичну, β₁-адреноблокуючу, антигіпертензивну, протиішемічну дію [3; 5–7].

Мета цієї роботи — вивчення метаболітотропних механізмів кардіопротективної дії Гіпертрилу.

Матеріали та методи дослідження

Досліди виконані на 100 білих безпородних щурах-самцях масою 160–180 г, отриманих з розплідника ДУ «Інститут фармакології і токсикології НАМН України». Усі експериментальні процедури й оперативні втручання здійснювали відповідно до «Положення про використання тварин у біомедичних дослідженнях». У роботі використовувалися дві моделі ішемії міокарда — оклюзійна [4] і коронарогенно-метаболічна [4]. Оклюзію низхідної коронарної артерії проводили під тіопенталовим наркозом (40 мг/кг) шляхом накладення шовкової лігатури. Досліджувані препарати вводили внутрішньочеревинно за 30 хв до накладення лігатури: Гіпертрил дозою 2,5 мг/кг, метопролол — 10 мг/кг. В експериментальних тварин брали венозну кров через 15, 30, 60 і 120 хв. У сироватці крові визначали активність кардіоспецифічного ізоензиму МВ-КФК. Інфаркт міокарда моделювали введенням ізадрину і пітуїтрину за схемою: пітуїтрин — 0,5 ОД/кг внутрішньочеревинно, через 20 хв ізадрин — 100 мг/кг підшкірно, через 6 год ін'єкцію ізадрину повторювали і через 24 год вводили обидва агенти в тих же дозах [4].

У роботі використовували пітуїтрин (АВ "Endokrininiai", Литва) й ізадрин (SIGMA-AL-

DRICH, США). Досліджувані препарати вводили триразово протягом доби, внутрішньочеревинно через 30 хв після кожної ін'єкції ізадрину: Гіпертрил дозою 2,5 мг/кг, метопролол — 10 мг/кг. У роботі використовували: Гіпертрил — 0,5 % розчин для ін'єкцій (НВО «Фарматрон») і метопролол — 1 % розчин для ін'єкцій в ампулах (Astra Zeneca UK Ltd., Швеція).

У кожній групі було по 15 тварин. В усіх тварин реєстрували ЕКГ на аналізаторі CardioCom-2000plus (ХАІ-медика, Україна). Наважку серця гомогенізували в 0,15 М КСІ при +4 °С і на центрифугі Sigma 3-30k (Німеччина) виділяли мітохондріальну фракцію (0,8–1,0 мг білка/мл) [9]. Стан енергетичного обміну визначали загальноприйнятими методами за рівнями АТФ, АДФ, АМФ, лактату, пірувату, малату, активності НАД-залежної малатдегідрогенази (НАД-МДГ) і сукцинатдегідрогенази (СДГ) [9].

Процес відкриття мітохондріальних пор вивчали спектрофотометрично при 540 нм [9]. Активність МВ-КФК визначали на автоматичному біохімічному аналізаторі Prestige 24i. Аналіз нормальності розподілу оцінювали за критеріями Колмогорова — Смирнова (D) і Lilliefors, а також Shapiro-Wilk (W). Результати дослідження оброблені із застосуванням статистичного пакета ліцензійної програми "Statistica for Windows 6.1" (StatSoft Inc.,



№ АХХ R712D833214SAN5), а також "SPSS 16.0", "Microsoft Excel 2003". Групи порівнювали за допомогою критерію Mann–Whitney.

Результати дослідження та їх обговорення

При коронарооклюзії виникає гостра ішемія, відбуваються загибель кардіоцитів і вихід у сироватку крові МВ-КФК, про що свідчить підвищення його активності на 25, 55, 80 і 175 % відповідно на 15, 30, 60, 120-й хвилині після накладення лігатури (табл. 1). Попереднє введення тваринам Гіпертрилу реєструвалася на 15-й хвилині після оклюзії, з максимальним проявом ефекту на 120-й хвилині спостереження. Метопролол проявляв достовірний кардіопротективний ефект на 60-й хвилині ішемії міокарда.

Проведені біохімічні дослідження виявили в групі тварин з коронарогенно-метаболическою моделлю ІМ виражені метаболическі розлади в міокарді. Так, моделювання ІМ призвело до зниження в міокарді рівня АТФ — у цитозолі на 42,8 % і в мітохондріях — на 50 %, а також до зменшення АДФ на 14,6 і на 45,7 % — у відповідних фракціях гомогенату серця на тлі підвищення рівня М. Нашими дослідженнями встановлена значна активація анаеробного гліколізу в ішемізованому міокарді, про що свідчило нагромадження лактату у цитозольній фракції тканини міокарда експериментальних тварин на 80,3 і на 58,2 % — у мітохондріях. Дані, подані у табл. 2 і 3, демонструють, що анаеробний гліколіз не здатний тривалий час і в повному обсязі забезпечувати енергетичні потреби міокарда [2; 6]. Стійкість міокарда до гіпоксії формується за рахунок перебудови енергетичних шляхів і мобілізації компенсаторних механізмів вироблення АТФ (сукцинатоксидазний, малат-аспартатний, гліцерофосфат-

Активність МВ-КФК у сироватці крові щурів з оклюзією низхідної коронарної артерії, ммоль/(л·год)

Таблиця 1

Група	Час оклюзії, хв			
	15	30	60	120
Інтактні щури, n=10	0,040± ±0,001	0,040± ±0,002	0,040± ±0,001	0,040± ±0,002
Оклюзійна ішемія міокарда (контроль), n=10	0,050± ±0,001 (+25 %)	0,062± ±0,003 (+55 %)	0,072± ±0,002 (+80 %)	0,087± ±0,002 (+175 %)
Ішемія + Гіпертрил (2,5 мг/кг), n=10	0,040± ±0,001* (-20 %)	0,042± ±0,002*, # (-32,2 %)	0,050± ±0,002*, # (-30 %)	0,055± ±0,002*, # (-36,7 %)
Ішемія + метопролол (10 мг/кг)	0,049± 0,001 (-2 %)	0,060± 0,001 (-3,3 %)	0,060± 0,003* (-16,7 %)	0,063± 0,001* (-27,6 %)

Примітка. У табл. 1–5: * — зміни достовірні щодо тварин контрольної групи (p<0,05); # — зміни достовірні щодо групи тварин, що отримували метопролол (p<0,05).

Вплив Гіпертрилу і референс-препарату на вміст аденілових нуклеотидів у цитозольній фракції тканини серця при експериментальному інфаркті міокарда, мкмоль/г тканини

Таблиця 2

Група тварин	АТФ	АДФ	АМФ
Інтактні щури	3,752±0,260	0,528±0,025	0,168±0,008
Інфаркт міокарда (контроль)	2,144±0,160	0,451±0,024	0,242±0,014
ІМ + Гіпертрил, 2,5 мг/кг	3,409±0,140*, # (+60 %)	0,520±0,015* (+15,3 %)	0,169±0,011*, # (-30,2 %)
ІМ + метопролол, 10 мг/кг	2,371±0,250 (+10 %)	0,500±0,041 (+10 %)	0,197±0,017 (-18,6 %)

Вплив Гіпертрилу і референс-препарату на вміст аденілових нуклеотидів у мітохондріальній фракції тканини серця при експериментальному інфаркті міокарда, мкмоль/г тканини

Таблиця 3

Група тварин	АТФ	АДФ	АМФ
Інтактні щури	2,873±0,150	0,558±0,012	0,172±0,009
Інфаркт міокарда (контроль)	1,454±0,050	0,303±0,037	0,284±0,018
ІМ + Гіпертрил, 2,5 мг/кг	2,763±0,240*, # (+90,0 %)	0,429±0,013* (+42 %)	0,175±0,011* (-38,3 %)
ІМ + метопролол, 10 мг/кг	1,817±0,150* (+25,0 %)	0,351±0,031* (+15,8 %)	0,195±0,012* (-31,3 %)

ний) [2; 5]. Нами виявлено пригнічення сукцинатоксидазного механізму при ІМ, про що свідчило зниження активності СДГ у мітохондріях міокарда на 58 %.

Також нами було зареєстровано дефіцит малату на 51 % у цитозольній фракції зі зниженням активності мітохондріальної НАД-залежної МДГ на 44 %, що свідчить про знижен-



ня активності малат-аспартатного човникового механізму транспорту відновлених еквівалентів у мітохондрії і формуванні вторинної мітохондріальної дисфункції. Ключовою ланкою формування мітохондріальної дисфункції при ішемії міокарда є відкриття мітохондріальної пори і зміна проникності мембрани мітохондрій [5]. Мітохондріальна дисфункція призводить до активізації «паразитарних» енергопродукувальних реакцій, внаслідок чого спостерігається енергодефіцит кардіоміоцитів. Курсове призначення щурам з ІМ Гіпертрилу приводило до гальмування відкриття мітохондріальної пори на 66,7 %, а також збільшення заряду внутрішньої мембрани мітохондрій міокарда на 145 % порівняно з групою контролю. За цими показниками Гіпертрил також достовірно перевищував дію метопрололу.

Проведені дослідження кардіопротективної дії Гіпертрилу

дозволили виявити у нього позитивні метаболічні ефекти, пов'язані зі зменшенням мітохондріальної дисфункції. Так, вміст АТФ і АДФ у цитозольній і мітохондріальній фракціях гомогенатів міокарда щурів, які отримували Гіпертрил, достовірно зростав ($p < 0,05$) на 60 і 90 % і на 15 і 42 % відповідно, а АМФ ($p < 0,05$) знижувалася на 30 і 38 % відповідно порівняно з відповідними показниками групи контролю. У цитозольній і мітохондріальній фракціях гомогенату міокарда у тварин з ІМ під дією Гіпертрилу спостерігалось зниження лактату на 35,7 і 24,7 % відповідно, що свідчило про зменшення активності малопродуктивного гліколізу (табл. 4, 5). Одночасно в мітохондріальній фракції гомогенату міокарда щурів, які отримували Гіпертрил, зростала активність СДГ на 54,2 % ($p < 0,05$) і НАД-МДГ — на 45,5 % ($p < 0,05$) порівняно з групою контролю. У цито-

зольній фракції гомогенату міокарда цих же щурів достовірно підвищувався рівень малату на 68,7 % і пірувату на 16,8 %. Виявлені позитивні зрушення в міокарді тварин під дією Гіпертрилу свідчать про компенсаторну активацію цитозольно-мітохондріальних шунтів й активацію окиснення субстратів у циклі Кребса, посилення переамінування амінокислот з α -кетокислотами — продуктами циклу Кребса [5].

Аналізуючи отримані результати біохімічних досліджень енергетичного метаболізму міокарда в умовах ішемії і на тлі застосування Гіпертрилу і метопрололу, можна зробити висновок, що відправним механізмом протиішемічної дії Гіпертрилу є його вплив на дисфункцію мітохондрій кардіоцитів. Очевидно, Гіпертрил, за рахунок зменшення ушкоджувальної дії АФК і вільних радикалів на SH-групи цистеїн-залежної ділянки білка внутрішньої мембрани мітохондрій, запобігає відкриттю мітохондріальної пори і зберігає функціональну активність мітохондрій, що надалі покращує енергетичний обмін міокарда в умовах ішемії. Підтвердженням цього є наші дані, які показують, що Гіпертрил, на відміну від метопрололу, приводить до більш вираженого зниження амплітуди інтервалу ST ($p < 0,05$), що, у поєднанні з відновленням амплітуди зубця R, вказує на збереження високої працездатності міокардіоцитів [6].

Таблиця 4

Вплив Гіпертрилу і референс-препарату на вміст інтермедіатів енергетичного обміну у цитозольній фракції тканини серця при експериментальному інфаркті міокарда, мкмоль/г тканини

Група тварин	Лактат	Малат	Піруват
Інтактні щури	5,597±0,270	0,33±0,03	0,142±0,011
Інфаркт міокарда (контроль)	10,095±0,470	0,16±0,02	0,083±0,010
ІМ + Гіпертрил, 2,5 мг/кг	6,483±0,340* (-35,7 %)	0,27±0,02*, ** (+68,7 %)	0,97±0,10 (+16,8 %)
ІМ + метопролол, 10 мг/кг	8,026±0,790 (-20,4 %)	0,18±0,04 (+12,5 %)	0,087±0,120 (+4,8 %)

Таблиця 5

Вплив Гіпертрилу і референс-препарату на показники енергетичного обміну в мітохондріальній фракції тканини серця при експериментальному інфаркті міокарда

Група тварин	Лактат, мкмоль/г тканини	НАД-МДГ, мкмоль/ (мг білка·хв)	СДГ, нмоль/ (мг білка·хв)	Відкриття мітохондріальної пори, $\Delta E_{540\text{ нм}}$	Трансмембранний потенціал мітохондрій, Ψ
Інтактні щури	1,791±0,110	1,55±0,09	5,70±0,31	0,0580±0,0031	58,2±4,1
Інфаркт міокарда (контроль)	2,849±0,190	0,87±0,02	2,40±0,12	0,348±0,014	20,4±2,1
ІМ + Гіпертрил, 2,5 мг/кг	2,143±0,200* (-24,7 %)	1,12±0,07*, # (+45,5 %)	3,70±0,21*, # (+54,2 %)	0,116±0,004*, # (-66,7 %)	49,7±1,8*, # (+145,1 %)
ІМ + метопролол, 10 мг/кг	2,834±0,250 (-0,5 %)	0,81±0,03 (-6,8 %)	2,40±0,34 (0 %)	0,289±0,017* (-17,0 %)	25,4±2,1 (+24,6 %)



Висновки

1. Антиангінальний препарат Гіпертрил при внутрішньочеревинному введенні дозою 2,5 мг/кг проявляє виражені кардіопротективні та протиішемічні властивості в умовах моделювання інфаркту міокарда як оклюзією низхідної коронарної артерії, так і введенням пітуїтрину й ізадрину.

2. Гіпертрил проявляє достовірний кардіопротективний ефект на 15-й хвилині після введення в умовах гострої ішемії міокарда на відміну від метопрололу, який проявляє аналогічну достовірну дію на 60-й хвилині після введення.

3. Гіпертрил, на відміну від метопрололу, спричинює виражену метаболітотропну, енерготропну та протиішемічну дію в умовах гострої ішемії міокарда, спрямовану на активацію компенсаторних мітохондріально-цитозольних шунтів енергії й підвищення вмісту макроергічних фосфатів у міокарді.

ЛІТЕРАТУРА

1. Ageev F. T. Диастолическая дисфункция как проявление ремоделирования сердца / Ф. Т. Агеев, А. Г. Овчинников // Сердечная недостаточность. – 2011. – Т. 3, № 4 (14). – С. 190–195.

2. Коняхин А. Ю. Современные патогенетические подходы к коррекции ишемии миокарда : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / А. Ю. Коняхин. – М., 2007. – 47 с.

3. Пат. 2404974 РФ, МПК C07D249/08 (2006.01) A61P9/04 (2006.01), A61P9/10 (2006.01), A61P9/12 (2006.01). Бромид 1-(β-фенилэтил)-4-амино-1,2,4-триазолия (MT), обладающий кардиопротективным, противоишемическим, антигипертензивным, антиоксидантным, протеинсинтетическим и энерготропным действием / Мазур И. А., Беленичев И. Ф., Колесник Ю. М. [и др.] ; заявитель и патентообладатель ООО НПО «Фарматрон». – № 2008148765/04 ; заявл. 10.12.2008 ; опубл. 27.11.2010.

4. Стефанов А. В. Доклинические исследования лекарственных средств / А. В. Стефанов. – К. : Авicenна, 2002. – 568 с.

5. Некоторые аспекты кардиопротективного действия потенциального антиангинального препарата «MT» при моделировании острой

ишемии миокарда / И. С. Чекман, И. Ф. Беленичев, И. А. Мазур [и др.] // Запорожский медицинский журнал. – 2010. – Т. 12, № 3. – С. 198–202.

6. Влияние нового препарата «Гипертрил» на показатели кардио- и системной гемодинамики у кролей с острой ишемией миокарда / И. С. Чекман, И. Ф. Беленичев, И. А. Мазур [и др.] // Экспериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. – 2012. – № 2. – С. 7–16.

7. NO-зависимые механизмы кардиопротекторного действия препарата «MT» при курсовом назначении SHR-крысам / И. С. Чекман, И. Ф. Беленичев, И. А. Мазур [и др.] // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2013. – Т. 76, № 8. – С. 24–26.

8. Effectiveness of beta-blocker therapy after acute myocardial infarction in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma / J. Chen, M. J. Radford, Y. Wang [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2010. – Vol. 37. – P. 1950–1956.

9. Lundblad Roger L. Handbook of Biochemistry and Molecular Biology, Fourth Edition / Roger L. Lundblad, Fiona Macdonald. – CRC Press, 2010. – 1098 p.

10. White W. Blood pressure monitoring in cardiovascular medicine and therapeutics / W. White. – New Jersey : Humana Press, 2011. – 308 p.

REFERENCES

1. Ageev F.T., Ovchinnikov A.G. Diastole dysfunction as a display of cardiac remodelling. *Serdichnaya nedostatochnost'* 2011; 3; 4 (14): 190-195.

2. Konyakhin A.Yu. Modern pathogenetic approaches to correction of myocardial ischemia: Avtoref. of MD thesis. Moscow, 2007, 47 p.

3. Mazur I.A., Belenichev I.F., Kolesnik Yu.M., Kucherenko L.I., Voloshin N.A., Abramov A.V., Chekman I.S., Gorchakova N.A., Zagorodniy M.I., Mamchur V.I., Dovgan R.S., Georgievskiy G.V. Patent 2404974 RF, MPC C07D249/08 (2006.01) A61P9/04 (2006.01), A61P9/10 (2006.01), A61P9/12 (2006.01). Bromide 1-(β-phenylethyl)-4-amino-1,2,4-triazolia (MT), possessing cardioprotective, anti-ischemic, antihypertensive, antioxidant, proteinsynthetic and energotropic action. declarant i patentoobladatel' of LTD. "Farmatron" No 2008148765/04; zayavl. 10.12.2008; opubl. 27.11.2010.

4. Stefanov A.V. Preclinical researches of medications. Kyiv, Avitsenna, 2002. 568 p.

5. Chekman I.S., Belenichev I.F., Mazur I.A. et al. Some aspects of cardioprotective action of potential antianginal preparation "MT" in case of design of acute myocardial ischemia. *Zaporozhskiy meditsinskiy zhurnal* 2010; 12 (3): 198-202.

6. Chekman I.S., Belenichev I.F., Mazur I.A. et al. Influence of the new preparation "Gipertril" on the indexes of cardio- and system hemodynamics in rabbits with acute ischemia of myocardium. *Eksperimentalna ta klinichna fiziologiya ta biokhimiya* 2012; 2: 7-16.

7. Chekman I.S., Belenichev I.F., Mazur I.A. et al. NO-dependent machineries of cardioprotective action of preparation of "MT" in case of the course setting to SHR-rats. *Experimental'naya i klinicheskaya farmakologiya* 2013; 76; 8: 24-26.

8. Chen J., Radford M.J., Wang Y. et al. Effectiveness of beta-blocker therapy after acute myocardial infarction in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma. *J. Am. Coll. Cardiol* 2010; 37: 1950-1956.

9. Lundblad R.L., Macdonald F. Handbook of Biochemistry and Molecular Biology, Fourth Edition. Roger L.Lundblad CRC Press, 2010. 1098 p.

10. White W. Blood pressure monitoring in cardiovascular medicine and therapeutics. New Jersey, Humana Press, 2011. 308 p.

Надійшла 14.10.2014

