

АНОТАЦІЯ

Вархоляк І. С. Фармакодинаміка кардіопрепарату за патологій серцево-судинної системи у собак. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття освітньо-наукового ступеня доктора філософії галузі знань 21 «Ветеринарна медицина» за спеціальністю 211 «Ветеринарна медицина». – Львівський національний університет ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького, Львів, 2020.

Дисертаційна робота присвячена вивченню фармако-токсикологічного впливу новоствореного препарату «Бендамін» на основі інгібітора фосфодіестерази-3 та етилметилгідроксипіридин сукцинату з метою його використання як кардіологічного засобу в собак за серцевої недостатності.

Розроблено новий кардіопрепарат «Бендамін», виготовлений на основі інгібітора фосфодіестерази-3 та етилметилгідроксипіридин сукцинату. Уперше проведено його фармако-токсикологічну оцінку на лабораторних тваринах та собаках. Експериментально встановлено ефективну дозу Бендаміну та вивчено його вплив на гематологічні та біохімічні показники лабораторних тварин. Встановлено параметри гострої та хронічної токсичності, а також кумулятивні властивості Бендаміну за внутрішньошлункового застосування.

При дослідженні гострої токсичності кардіопрепарату «Бендамін» визначити величину DL_{50} не вдалося, що вказує про низьку токсичність досліджуваного засобу. Таким чином, DL_{50} препарату за внутрішньошлункового введення білим мишам та щурам є більшою за 5000 мг/кг м. т. Новостворений кардіопрепарат «Бендамін» належить до малотоксичних речовин 4 класу токсичності за СОУ 85.2-37-736:2011.

Згідно з проведеними дослідженнями щодо хронічної токсичності кардіопрепарату встановлено, що від задавання білим щурам Бендамін у терапевтичній дозі, а також у п'яти- та десятикратній терапевтичній дозі, видимих клінічних ознак інтоксикації препаратом не спостерігалось. Тривале

введення препарату «Бендамін» у десятикратній дозі сприяло незначному пригніченню стану організму щурів дослідної групи.

Встановлено, що введення препарату у 10-кратній дозі сприяло зменшенню маси тіла білих щурів на 5 % порівняно з контрольною групою. За цих умов нами відзначено, що у щурів групи Д₁ і Д₂, яким вводили препарат у терапевтичній та 5-кратній дозі, маса тіла мала тенденцію до незначного зростання.

Препарат «Бендамін» у терапевтичній та 5-кратній дозах сприяв незначному збільшенню вагового коефіцієнту нирок, тимчасом як за введення дослідного препарату у значно більшій дозі встановлено зменшення вагового коефіцієнту досліджуваних органів. У 10-кратній дозі препарату щодо терапевтичної встановлено зниження вагового коефіцієнта серця дослідної групи Д₃ на 12,8 % порівняно з контрольною групою. Після введення препарату в 5- та 10-кратних дозах щодо терапевтичної встановлено зниження коефіцієнту маси легень відповідно до $9,27 \pm 0,91$ і $9,50 \pm 0,75$.

Препарат «Бендамін» після введення в 5-кратній дозі протягом 30 діб суттєво не впливав на функціональний стан внутрішніх органів дослідних тварин. У щурів, яким вводили препарат «Бендамін» у 10-кратній терапевтичній дозі встановлено збільшення середнього часу за тіопенталової проби на 23 %. Також встановлено середній час плавання щурів даної дослідної групи $9,01 \pm 1,32$ хв, тимчасом як у контрольній групі середній час плавання становив $12,58 \pm 1,45$ хв.

На 30 добу досліду за вивчення хронічної токсичності препарату «Бендамін» встановлено пригнічення функціонального стану печінки, яке характеризується зменшенням у сироватці крові вмісту загального протеїну на 8 % і сечовини – на 13,5 %. На тлі зниження загальної кількості еритроцитів у крові зменшується вміст гемоглобіну на 10,1 %. Тривале застосування препарату у 10-кратній дозі зумовлює вірогідне підвищення кількості лейкоцитів на 59,8 % ($P < 0,01$), лімфоцитів на 6,14 % ($P < 0,05$), моноцитів – на 0,7 %, а також зниження числа еозинофілів на 1,1 %. Активність амінотрансфераз та лужної фосфатази зростає відповідно на 31,6 %, 7,4 % і

53,9 % ($P < 0,001$). Введення препарату «Бендамін» у вказаній вище дозі призводить до вірогідних змін коефіцієнтів маси печінки та селезінки.

У щурів, яким застосовували 10-кратну терапевтичну дозу Бендаміну гістологічно встановлено порушення гемодинаміки та зміни дистрофічного характеру, переважно білкового походження, із вогнищевою локалізацією в паренхімі печінки, нирок та міокарду, що мають в більшості випадків зворотний характер і є наслідком компенсаторної реакції.

За умов дослідження властивостей Бендаміну в дозах щодо кумуляції загибелі дослідних тварин протягом досліду не було виявлено. Сумарно введена середня доза препарату становила 41562,5 мг/кг, а коефіцієнт кумуляції був відповідно 8,31, що вказує про слабо виражені кумулятивні властивості новоствореного препарату.

Для відтворення серцевої недостатності на щурах було використано експериментальну модель шляхом внутрішньочеревного введення доксорубіцину в дозі 2,5 мг/кг 3 рази на тиждень протягом двох тижнів.

На основі проведених експериментальних досліджень ми встановили, що доксорубіцин-індукована кардіоміопатія супроводжується порушенням функціонального стану організму та змінами морфологічних і біохімічних показників крові щурів.

Розвиток серцевої недостатності у щурів, викликаний введенням доксорубіцину, призводив до зменшення у крові кількості еритроцитів на 34,7 %, вмісту гемоглобіну на 24,2 %, збільшення середнього вмісту гемоглобіну в еритроциті на 16,2 %, зниження кількості лейкоцитів на 22,2 %, сечовини на 12,6 %, а також підвищення вмісту креатиніну на 11,4 %, холестерину на 61,1 % та креатинфосфокінази на 59 % стосовно контрольної групи.

За доксорубіцинової інтоксикації у щурів пригнічувалась протеїнсинтезувальна функція печінки (зниження загального протеїну на 9,6 %, альбумінів – на 27,2 %), порушувався функціональний стан печінки (підвищення активності АлАТ на 34,2 %, АсАТ на 21,7 %). За цих умов виявлено зниження активності системи антиоксидантного захисту організму щурів (зниження супероксиддисмутази на 30,3 %, каталази – на 36,9 %, пероксидази на 30,3 %, каталази – на 36,9 %, пероксидази на 30,3 %).

глутатіонпероксидази – на 17,4 %, глутатіонредуктази – на 24,3 %, відновленого глутатіону – на 16,3 %) та посилення процесів пероксидного окиснення ліпідів (підвищення гідроперекисів ліпідів на 47,3 %, дієнових кон'югатів – на 21,4 %, ТБК-активних продуктів – на 24,9 %).

Застосування препаратів «Хартмедин» та «Бендамін» пом'якшувало прояви функціональної неспроможності серця, печінки та нирок за умов доксорубіцинової інтоксикації. Кращий лікувальний ефект за умови доксорубіцинової інтоксикації спостерігався у дослідних щурів, яким застосовували препарат «Бендамін». Встановлено його нормалізуючий вплив на гематологічний профіль, функціональний стан та протеїнсинтезувальну функцію печінки.

Комбіноване застосування обох діючих речовин у препараті «Бендамін» демонструвало чітку тенденцію до поліпшення усіх ланок антиоксидантної системи як ензимної, так і неензимної, що вказує про переваги комбінації пімобендану із антиоксидантом, порівняно із застосування препарату з однією діючою речовиною – пімобендану.

Застосування препарату «Бендамін» практично повністю нівелювало усі зміни системи глутатіону у щурів за умов доксорубіцинової інтоксикації. Встановлено, що рівень відновленого глутатіону у крові тварин зріс на 22,2 %, а у міокарді – на 34,2 % порівняно з показниками інтоксикованих щурів.

Науково обґрунтовано і експериментально підтверджено доцільність застосування препарату «Бендамін» собакам за розвитку серцевої недостатності.

На основі проведених досліджень встановлено, що у собак за розвитку серцевої недостатності відбуваються зміни біохімічних показників крові (підвищення активності АЛАТ на 59 % ($P < 0,001$), АсАТ – на 51,9 % ($P < 0,001$), ЛДГ – на 23,5 % ($P < 0,05$), креатиніну – на 36,9 % ($P < 0,001$), сечовини – на 38,4 % ($P < 0,01$), холестерину – на 26 % ($P < 0,001$), зниження вмісту глюкози на 8,3 % ($P < 0,05$).

Застосування хворим на серцеву недостатність собакам кардіопрепарату «Бендамін» мало позитивний вплив на відновлення процесу кровотворення та

нормалізацією морфологічних показників крові. Застосування дослідного препарату пом'якшувало прояви функціональної неспроможності серця, печінки, а також і нирок, на що вказують проведені біохімічні дослідження.

При застосуванні кардіопрепарату «Бендамін» собакам з клінічними ознаками серцевої недостатності, у їхній крові настає активізація ензимної ланки антиоксидантної системи, на що вказує зростання у сироватці крові даних тварин активності каталази на 53 % та супероксиддисмутази на 34,2 %, а також пригнічення процесів пероксидного окиснення ліпідів (зниження рівня ДК на 48,2 % і ТБК-активних продуктів на 30 %).

Отже, препарат «Бендамін» проявляє антиоксидантну дію за рахунок одного зі складників – етилметилгідроксипіридин сукцинату, який є інгібітором вільнорадикальних процесів, мембранопротектором. Він володіє також антигіпоксичною і стреспротекторною дією.

Проведені нами дослідження підтверджують доцільність застосування препарату «Бендамін» собакам за розвитку серцевої недостатності.

На основі одержаних результатів розроблено технічні умови України 21.2-00492990-019:2018. Препарат «Бендамін» затверджені ДНДКІ ветпрепаратів та кормових добавок від 28.02.2018.

Наукову новизну досліджень підтверджено патентом України на корисну модель № 118612, «Спосіб корекції системи антиоксидантного захисту організму собак за ендогенної інтоксикації», МПК (2017.01) u 2017 03087, заявл. 31.03.2017; опубл. 10.08.2017; Бюл. № 15.

Результати дисертаційної роботи використовується в освітньому процесі та науково-дослідницькій роботі студентів спеціальності 211 «Ветеринарна медицина» споріднених закладів вищої освіти України.

Ключові слова: фармакологія, токсикологія, лабораторні тварини, собаки, серцева недостатність, препарати «Бендамін» та «Хартмедин», кров, антиоксиданти.

Список публікацій здобувача

Статті у фахових наукових виданнях України:

1. Лавришин Ю. Ю. **Вархоляк І. С.**, Мартишук Т. В., Гута З. А., Іванків Л. Б., Паладійчук О. Р., Мурська С. Д., Гутий Б. В., Гуфрій Д. Ф. Біологічне значення системи антиоксидантного захисту організму тварин. *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького. Серія Ветеринарні науки*, 2016. Т. 18. № 2 (66). С. 100-111. (Здобувач зібрала та опрацювала літературу за темою статті).
2. **Вархоляк І. С.** Застосування лікарських препаратів при патологіях серця і судин у собак та кішок. *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького. Серія: Ветеринарні науки*, 2016. Т. 18, № 3(71). С. 261-265.
3. **Вархоляк І.С.**, Гутий Б. В. Визначення гострої токсичності препарату «Бендамін» на лабораторних тваринах. *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького. Серія: Ветеринарні науки*, 2018. Т. 20, № 92. С. 209-212. (Здобувач провела дослідження та підготувала статтю до публікації).
4. **Вархоляк І. С.**, Гутий Б. В. Гостра і хронічна токсичність кардіопрепарату “Бендамін”. *Науково-технічний бюлетень Державного науково-дослідного контрольного інституту ветеринарних препаратів та кормових добавок і Інституту біології тварин*, 2019. Вип. 20, № 2. С. 294-302. (Здобувач брала участь у проведенні досліджень, аналізі отриманих результатів та написанні статті).
5. **Вархоляк І. С.**, Гутий Б. В. Ступінь кумуляції препарату “Бендамін” в організмі білих щурів. *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького. Серія: Ветеринарні науки*, 2019. Т. 21, № 94. С. 82–85. (Здобувач брала участь у проведенні досліджень з вивчення кумулятивних властивостей препарату «Бендамін», аналізі отриманих результатів та написанні статті).

6. **Varcholyak, I.S., & Gutyi, B.V.** (2019). Determination of the chronic toxicity of preparation “Bendamin” on laboratory animals. *Theoretical and Applied Veterinary Medicine*, 2019. Т. 7, № 2. Р. 63–68. (Здобувач провела дослідження та підготувала статтю до публікації).

7. **Вархоляк І. С.,** Гутий Б. В. Вплив препарату "Бендамін" на показники антиоксидантного захисту міокарду щурів за експериментального моделювання серцевої недостатності. *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького. Серія: Ветеринарні науки*, 2019. Т. 21, № 95. С. 98-101. (Здобувач брала участь у проведенні досліджень, аналізі отриманих результатів та написанні статті).

8. **Varkholiak I. S.,** Gutyj, B. V. The influence of the preparation “Bendamin” on the morphological and biochemical indices of blood of rats in experimental modeling of heart failure. *Ukrainian Journal of Veterinary and Agricultural Sciences*, 2020. Vol. 3, № 1. Р. 38–41. (Здобувач провела дослідження та підготувала статтю до публікації).

Статті у періодичних наукових виданнях інших держав, які входять до складу Європейського Союзу:

9. **Varkholiak I.,** Gutyj B., Leskiv Kh. Influence of «bendamin» on the indices of antioxidant protection in rat’s blood by an experimental doxorubicin-induced cardiomyopathy. *Scientific Light*, 2020. № 35. Р. 41-44 (Здобувач провела дослідження та підготувала статтю до публікації).

Патенти України на корисну модель:

10. Гутий Б. В., **Вархоляк І. С.,** Харів І. І., Паладійчук О. Р. Спосіб корекції системи антиоксидантного захисту організму собак за ендогенної інтоксикації. Пат. № 118612, Україна: МПК (2017.01) и 2017 03087, заявл. 31.03.2017; опубл. 10.08.2017; Бюл. № 15. 9 с. (Здобувач експериментально обґрунтувала спосіб корекції показників антиоксидантної системи собак за ендогенної інтоксикації та підготувала матеріал для патенту).

Наявність завершеної наукової розробки – технічні умови

11. Гутий Б. В., **Вархоляк І. С.,** Курилас Л. В. (2018). Технічні умови

України ТУ У 21.2–00492990-019:2018. Препарат «Бендамін». Затвержені ДНДКІ ветпрепаратів та кормових добавок від 28.02.2018. *(Дисертантка брала участь у проведенні дослідю, оформленні технічних умов).*

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації.

Тези наукових доповідей:

12. **Вархоляк І. С.,** Гутий Б. В. Лікарські препарати для лікування собак за патологій серця. *Матеріали II Міжнародної науково-практичної конференції «Актуальні аспекти біології тварин, ветеринарної медицини та ветеринарно-санітарної експертизи» 1–2 червня 2017 р. Дніпро. 2017. С. 13–14. (Здобувач брала участь у проведенні досліджень, аналізі результатів та підготовці тез до друку).*

13. **Вархоляк І. С.,** Гутий Б. В., Соловодзінська І. Є. Визначення гострої токсичності препарату «Бендамін» на лабораторних тваринах. *Матеріали міжнародної науково-практичної конференції «Актуальні проблеми сучасної біології, тваринництва та ветеринарної медицини» 4–5 жовтня 2018 р. Біологія тварин, 2018. Т. 20, № 3. С. 137. (Здобувач брала участь у проведенні досліджень, аналізі результатів та підготовці тез до друку).*