

ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ВЕТЕРИНАРНОЇ  
МЕДИЦИНИ ТА БІОТЕХНОЛОГІЙ ІМЕНІ С. З. ГЖИЦЬКОГО  
МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

Кваліфікаційна наукова  
праця на правах рукопису

**ВАРХОЛЯК ІРИНА СТЕПАНІВНА**

УДК 619:615.22:619:616.1:636.7

ДИСЕРТАЦІЯ

**ФАРМАКОДИНАМІКА КАРДІОПРЕПАРАТУ ЗА ПАТОЛОГІЙ  
СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ У СОБАК**

21 – «Ветеринарна медицина»

211 – «Ветеринарна медицина»

Подається на здобуття освітньо-наукового ступеня доктора філософії.

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,  
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

\_\_\_\_\_ І. С. Вархоляк

Науковий керівник: Гутий Богдан Володимирович, доктор ветеринарних наук,  
професор

Львів – 2020

## 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 Д<sub>1</sub> і Д<sub>2</sub>, 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 Д<sub>3</sub> 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 %, 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 умов 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) у 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.

## ANNOTATION

***Varkholyak I. S. Pharmacodynamics of cardiopreparation for pathologies of the cardiovascular system in dogs.*** – Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

Thesis for the degree of Doctor of Philosophy in the field 21 «Veterinary Medicine» in the specialty 211 «Veterinary Medicine». – Stepan Gzhytskyi National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies Lviv, 2020.

The dissertation is devoted to the study of pharmaco-toxicological effects of the newly developed drug «Bendamin», based on the inhibitor of phosphodiesterase-3 and ethylmethylhydroxypyridine succinate for use as a cardiac agent in dogs with heart failure.

A new cardiopharmaceutical «Bendamin» based on phosphodiesterase-3 inhibitor and ethylmethylhydroxypyridine succinate has been developed. For the first time, its pharmaco-toxicological evaluation was performed on laboratory animals and dogs. The effective dose of Bendamin was experimentally established and its effect on hematological and biochemical parameters of laboratory animals was studied. The parameters of acute and chronic toxicity, as well as the cumulative properties of Bendamin when administered intragastrically.

In the study of acute toxicity of the cardiac drug «Bendamin» to determine the value of DL50 failed, which indicates the low toxicity of the studied tool. Thus,

the DL50 of the drug by intragastric administration to white mice and rats is more than 5000 mg/kg m. t. The newly developed cardiopharmaceutical «Bendamin» belongs to the low-toxic substances of the 4th toxicity class according to SOU 85.2-37-736: 2011.

According to studies on chronic toxicity of the drug, it was found that from the administration of white rats Bendamin in a therapeutic dose, as well as in 5 and 10 times the therapeutic dose, no visible clinical signs of drug intoxication were observed. Prolonged administration of the drug «Bendamin» in 10-fold dose contributed to a slight suppression of the body of rats of the experimental group.

It was found that the introduction of the drug in 10-fold dose helped to reduce the body weight of white rats by 5 % compared with the control group. Under these conditions, we noted that in rats of groups R1 and R2, which were administered the drug in therapeutic and 5-fold doses, body weight tended to increase slightly.

The drug «Bendamin» in therapeutic and 5-fold doses contributed to a slight increase in the weight of the kidneys, while the introduction of the experimental drug in a much higher dose showed a decrease in the weight of the studied organs. In a 10-fold dose of the drug in relation to the therapeutic, a decrease in the weight of the heart of the experimental group R3 by 12.8 % relative to the control group. The decrease in lung mass occurred after administration of the drug in 5 and 10-fold doses relative to the therapeutic, respectively, in  $9.27 \pm 0.91$  and  $9.50 \pm 0.75$ .

The drug «Bendamin» after administration in a 5-fold dose for 30 days did not significantly affect the functional state of the internal organs of experimental animals. In rats given Bendamin at a 10-fold therapeutic dose, the mean thiopental time was increased by 23 %. The average swimming time of rats of this experimental group was also found to be  $9.01 \pm 1.32$  minutes, while in the control group the average swimming time was  $12.58 \pm 1.45$  minutes.

On the 30th day of the experiment, the study of chronic toxicity of the drug «Bendamin» revealed suppression of the functional state of the liver, which is



characterized by a decrease in serum total protein by 8 % and urea – by 13.5 %. Against the background of a decrease in the total number of erythrocytes in the blood decreases the hemoglobin content by 10.1 %. Prolonged use of the drug in a 10-fold dose causes a probable increase in the number of leukocytes by 59.8 %, lymphocytes by 6.14 %, monocytes – by 0.7 %, as well as a decrease in the number of eosinophils by 1.1 %. The activity of aminotransferases and alkaline phosphatase increases by 31.6 %, 7.4 % and 53.9 %, respectively ( $P < 0.001$ ). Administration of the drug «Bendamin» in the above dose leads to probable changes in the coefficients of mass of the liver and spleen.

In rats treated with a 10-fold therapeutic dose of Bendamin, histodynamic disturbances and dystrophic changes, mainly of protein origin, with focal localization in the parenchyma of the liver, kidneys and myocardium, which in most cases are reversible and are the result of a compensatory reaction.

Under the conditions of the study of the properties of Bendamin in doses relative to the accumulation of death of experimental animals during the experiment was not detected. The total average dose of the drug was 41562.5 mg/kg, and the accumulation coefficient was respectively – 8.31, which indicates a weak cumulative properties of the newly created drug.

To reproduce heart failure in rats, an experimental model was used by intraperitoneal administration of doxorubicin at a dose of 2.5 mg/kg 3 times a week for two weeks.

Based on experimental studies, we found that doxorubicin-induced cardiomyopathy is accompanied by a violation of the functional state of the body and changes in morphological and biochemical parameters of the blood of rats.

The development of heart failure in rats caused by the introduction of doxorubicin led to a decrease in blood erythrocytes by 34.7 %, hemoglobin content by 24.2 %, an increase in the average hemoglobin content in erythrocytes by 16.2 %, a decrease in the number of leukocytes by 22.2 %, urea by 12.6 %, as well as an increase in creatinine by 11.4 %, cholesterol by 61.1 % and creatine phosphokinase by 59 % relative to the control group.

Doxorubicin intoxication in rats suppressed protein-synthesizing liver function (decrease in total protein by 9.6 %, albumin – by 27.2 %), liver function (increase in ALT activity by 34.2 %, AST by 21.7 %). Under these conditions, a decrease in the activity of the antioxidant defense system of rats (reduction of superoxide dismutase by 30.3 %, catalase – by 36.9 %, glutathione peroxidase - by 17.4 %, glutathione reductase – by 24.3 %, reduced glutathione – by 16.3 %) and intensification of lipid peroxidation processes (increase of lipid hydroperoxides by 47.3 %, diene conjugates – by 21.4 %, TBA-active products – by 24.9 %).

The use of Vetmedin and Bendamin alleviated the manifestations of functional failure of the heart, liver and kidneys in conditions of doxorubicin intoxication. The best therapeutic effect in the case of doxorubicin intoxication was observed in experimental rats treated with the drug «Bendamin». Its normalizing effect on the hematological profile, functional state and protein-synthesizing function of the liver has been established.

The combined use of both active ingredients in Bendamin showed a clear tendency to improve all parts of the antioxidant system, both enzymatic and non-enzymatic, indicating the advantages of combining pimobendate with an antioxidant over the use of the drug with one active ingredient – pimobendan.

The use of the drug "Bendamin" almost completely eliminated all changes in the glutathione system in rats, under conditions of doxorubicin intoxication. It was found that the level of reduced glutathione in the blood of animals increased by 22.2 %, and in the myocardium – by 34.2 % relative to intoxicated rats.

The expediency of using the drug «Bendamin» in dogs with the development of heart failure has been scientifically substantiated and experimentally confirmed.

On the basis of the conducted researches it is established that at dogs at development of heart failure there are changes of biochemical indicators of blood (increase in activity of ALT by 59 % ( $P < 0.001$ ), AST – by 51.9 % ( $P < 0.001$ ), LDH – by 23.5 % ( $P < 0.05$ ), creatinine – by 36.9 % ( $P < 0.001$ ), urea – by 38.4 % ( $P < 0.01$ ), cholesterol – by 26 % ( $P < 0.001$ ), decreased glucose at 8.3 % ( $P < 0.05$ )).

The use of cardiac drug «Bendamin» in patients with heart failure had a positive effect on the restoration of hematopoiesis and the normalization of morphological parameters of the blood. The use of the study drug alleviated the manifestations of functional failure of the heart, liver, and kidneys, as indicated by biochemical studies.

When using the drug «Bendamin» in dogs with clinical signs of heart failure, their blood activates the enzyme of the antioxidant system, as indicated by an increase in serum of these animals by catalase activity by 53 % and superoxide dismutase by 34.2 %, as well as inhibition of pero oxidation of lipids (reduction of DC by 48.2 % and TBA-active products by 30 %).

Thus, the drug «Bendamin» has an antioxidant effect due to one of the components – ethylmethylhydroxypyridine succinate, which is an inhibitor of free radical processes, a membrane protector. It also has antihypoxic and stress-protective action.

Our studies confirm the feasibility of using the drug «Bendamin» in dogs with the development of heart failure.

Based on the obtained results, the technical conditions of Ukraine 21.2-00492990-019: 2018 were developed. The drug «Bendamin» is approved by SSRCI of veterinary drugs and feed additives from 28/02/2018.

The scientific novelty of the research is confirmed by the patent of Ukraine for a utility model № 118612, «Method of correction of the antioxidant defense system of dogs in endogenous intoxication», IPC (2017.01) and 2017 03087, application. 31.03.2017; publ. 10.08.2017; Bull. № 15.

The results of the dissertation are used in the educational process and research work of students majoring in 211 «Veterinary Medicine» related institutions of higher education in Ukraine.

*Key words:* pharmacology, toxicology, laboratory animals, dogs, heart failure, drug «Bendamin» and «Hartmedin», blood, antioxidants.

## 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 збрала 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 обтунтувала 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». Затверджені ДНДКІ ветпрепаратів та кормових добавок від 28.02.2018. *(Дисертантка брала участь у проведенні дослідів, 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).*

## ЗМІСТ

	стор.
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ	17
ВСТУП	18
ОСНОВНА ЧАСТИНА	
1. РОЗДІЛ 1	
ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	23
1.1 Хвороби серця і судин у собак	23
1.2 Застосування лікарських препаратів при хворобах серця та судин у собак	27
1.3 Застосування діуретиків при хворобах серця та судин у тварин	34
1.4 Використання антиоксидантів у практиці ветеринарної медицини	42
Висновок до розділу 1	48
2. РОЗДІЛ 2	
ЗАГАЛЬНА МЕТОДИКА ТА ОСНОВНІ МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ	50
2.1 Схема проведення досліджень	50
2.2 Методи досліджень	56
3 РОЗДІЛ 3	
РЕЗУЛЬТАТИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ	59
3.1 Визначення гострої токсичності препарату «Бендамін» на лабораторних тваринах	59
3.2 Визначення хронічної токсичності препарату «Бендамін» на лабораторних тваринах	62
3.3 Ступінь кумуляції препарату «Бендамін» в організмі білих щурів	83
3.4 Вплив препаратів «Бендамін» та «Хартмедин» на морфологічні та біохімічні показники крові щурів за експериментального моделювання серцевої недостатності	87

3.5	Вплив препаратів «Бендамін» та «Хартмедин» на показники антиоксидантного захисту у крові щурів за експериментального моделювання серцевої недостатності	92
3.6	Вплив препаратів «Бендамін» та «Хартмедин» на показники антиоксидантного захисту міокарду щурів за експериментального моделювання серцевої недостатності	97
3.7	Вплив препаратів «Бендамін» та «Хартмедин» на динаміку маси тіла, виживаність і масу серця тварин за експериментального моделювання серцевої недостатності	100
3.8	Патоморфологічні дослідження за експериментального моделювання серцевої недостатності у щурів та застосування препаратів «Бендамін» та «Хартмедин»	102
3.9	Вплив препарату «Бендамін» на клініко-морфологічні показники організму собак за серцевої недостатності	107
3.10	Вплив препарату «Бендамін» на біохімічні показники крові собак за серцевої недостатності	112
3.11	Вплив препарату «Бендамін» на систему антиоксидантного захисту організму собак за серцевої недостатності	116
	Висновки до розділу 3	118
4	РОЗДІЛ 4	
	АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	120
	ВИСНОВКИ	141
	ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	144
	СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ЛІТЕРАТУРИ	145
	ДОДАТКИ	183



## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

**АЛАТ** – аланін-амінотрансфераза (К.Ф. 2.6.1.2.)

**АОС** – антиоксидантна система

**АКМП** – аритмогенна кардіоміопатія правого шлуночка

**АсАТ** – аспартат-амінотрансфераза (К.Ф. 2.6.1.1)

**АФК** – активні форми кисню

**ВР** – вільні радикали

**ВРО** – вільнорадикальне окиснення

**ГП** – глутатіонпероксидаза (К.Ф.1.11.1.9)

**ГР** – глутатіонредуктази (К.Ф.1.6.4.2)

**ДК** – дієнові кон'югати

**ДКМП** – дилатаційна кардіоміопатія

**КТ** – каталаза (К.Ф. 1.11.1.6)

**ЛНУВМБ** – Львівський національний університет ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького

**ЛФ** – лужна фосфатаза (К.Ф. 3.1.3.1)

**ПОЛ** – пероксидне окиснення ліпідів

**СОД** – супероксиддисмутаза (К.Ф. 1.15.1.1)

**СОУ** – ступінь небезпечності хімічних речовин

**ТБК** – 2-тіобарбітурова кислота

**ТУ У** – Технічні умови України

**ФА** – фагоцитарна активність нейтрофілів

**ФІ** – фагоцитарний індекс

**ФЧ** – фагоцитарне число

**GSH** – глутатіон

**GSHG** – глутатіон окиснений

**NADPH** – нікотинамідаденіндинуклеотидфосфат відновлений

**NAD** – нікотинамідаденіндинуклеотид

## ВСТУП

Патології серця і судин у собак трапляються дуже часто, проте їхні причини не завжди відомі. Патологія серця у тварин може клінічно не проявлятися тривалий час, що створює труднощі для постановки діагнозу [32, 66]. У разі виявлення у собак серцево-судинної патології важливим є встановити ступінь розладів гемодинаміки, а також захворювання інших органів, що можуть бути вирішальними для перебігу та прогнозу [57, 67, 85]. Відомо, що 10 % всіх тварин страждають патологіями серцево-судинної системи різного ступеня вираженості [335]. На прийом до кардіолога потрапляють тварини різноманітних порід та вікових груп. Найчастіше у великих порід собак реєструються кардіоміопатії [36, 69, 335] (частіше дилатаційна, рідше аритмогенна), у дрібних порід – клапанні патології (а саме – ендокардіоз атріовентрикулярних клапанів). Рідше трапляються перикардити, вроджені вади та інше.

Порушення в роботі серцево-судинної системи призводять до незворотних процесів у всьому організмі, які в більшості випадків закінчуються загибеллю тварин.

Варто зазначити, що дана патологія нерідко протягом тривалого часу протікає у прихованій формі, яка не проявляється клінічно і не викликає настороженості у власників. У зв'язку з цим тварини потрапляють до фахівців у період розвитку декомпенсації хронічної серцевої недостатності. До того ж своєчасне виявлення патології і початок проведення лікування можуть значно продовжити життя хворої тварини.

Розробка, дослідження та впровадження нових кардіопрепаратів для профілактики і лікування тварин за серцево-судинних захворювань, у механізмі яких відбувається розвиток оксидативного стресу, є на часі і мають значну перспективу. У цьому плані доцільним є використання у ветеринарній

медицині за серцевої недостатності у тварин інгібіторів фосфодіестерази-3 та антиоксидантів.

Саме тому актуальним є розробка вітчизняного кардіопрепарату для собак за патологій серцево-судинної системи та дослідження його фармако-токсикологічних параметрів.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.**

Дисертаційна робота є розділом комплексної наукової тематики кафедри фармакології та токсикології Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького «Розробка та впровадження нових екологічно безпечних ветеринарних препаратів та кормових добавок для тварин і птиці, що мають протимікробну, імуностимулювальну, антинеопластичну, протипаразитарну, антиоксидантну та дезінтоксикаційну дії» (ДР 0116U00426, 2016–2020 рр.).

**Мета і завдання досліджень.** Мета роботи – розробити новий кардіопрепарат на основі інгібітора фосфодіестерази-3 та етилметилгідроксипіридин сукцинату та провести його фармако-токсикологічну оцінку. Для досягнення мети було поставлено такі завдання:

- у дослідах на лабораторних тваринах встановити параметри гострої і хронічної токсичності новоствореного препарату «Бендамін»;
- вивчити ступінь кумуляції та побічної дії препарату «Бендамін»;
- дослідити вплив кардіопрепарату «Бендамін» на морфологічні і біохімічні показники крові щурів за експериментального моделювання серцевої недостатності;
- дослідити вплив препарату «Бендамін» на показники антиоксидантного захисту у крові та міокарді щурів за експериментального моделювання серцевої недостатності;
- вивчити вплив препарату «Бендамін» на динаміку маси тіла, виживаність і масу серця тварин за експериментального моделювання серцевої недостатності;
- провести патоморфологічні дослідження за експериментального

моделювання серцевої недостатності у щурів та застосування дослідного препарату;

- дослідити вплив препарату «Бендамін» на морфологічні і біохімічні показники крові собак за серцевої недостатності;
- вивчити вплив препарату «Бендамін» на систему антиоксидантного захисту організму собак за серцевої недостатності.

*Об'єкт досліджень* – новостворений кардіопрепарат «Бендамін», його ефективність за використання у практиці ветеринарної медицини.

*Предмет досліджень* – фармакологічні й токсикологічні властивості препарату «Бендамін» та показники, що визначають його лікувальну ефективність.

**Методи дослідження:** фармакотоксикологічні (гостра та хронічна токсичність, кумуляція); гематологічні (морфологічні, біохімічні); клінічні (збір анамнезу, клінічний огляд); гістологічні (морфологічні); статистичні (обробка результатів досліджень).

**Наукова новизна одержаних результатів.** 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. Науково обґрунтовано і експериментально підтверджено доцільність застосування бендаміну собакам за розвитку серцевої недостатності.

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

**Практичне значення одержаних результатів.** Проведеними

дослідженнями підтверджено необхідність розробки нових, ефективних вітчизняних кардіопрепаратів для собак за розвитку серцевої недостатності. На основі результатів досліджень розкрито нові аспекти механізму розвитку серцевої недостатності у собак. В умовах доклінічних досліджень на лабораторних тваринах встановлено, що новостворений кардіопрепарат «Бендамін» належить до малотоксичних речовин 4 класу токсичності за СОУ 85.2-37-736:2011. Встановлено позитивну дію кардіопрепаратів «Бендамін» та «Хартмедин» на організм щурів за умов створення моделі доксорубіцин-індукованої кардіоміопатії, що проявляється нормалізацією гематологічних і біохімічних показників, функціонального стану та протеїнсинтезувальної функції печінки.

Прикладне значення отриманих результатів полягає в обґрунтуванні можливості застосування препарату «Бендамін» собакам за розвитку серцевої недостатності.

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

Матеріали дисертаційної роботи використовуються в освітньому процесі та науково-дослідницькій роботі студентів спеціальностей 211 «Ветеринарна медицина» та слухачів післядипломної освіти Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького; Сумського національного аграрного університету.

**Особистий внесок здобувача.** Дисертанткою самостійно проведено пошук та аналіз літературних джерел вітчизняних та зарубіжних авторів за темою, що вивчалась. Здійснено підбір і формування груп дослідних тварин. Проведено експериментальні дослідження та узагальнено отримані результати. Здійснено формування комп'ютерної бази даних та статистичну обробку результатів досліджень. Сформульовано висновки та рекомендації для практики.

Спільно з науковим керівником визначено мету і завдання

дисертаційної роботи, а також проведено аналіз одержаних результатів та формулювання висновків.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення дисертації доповідались, обговорювались та отримали загальну позитивну оцінку на щорічних звітах Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького у 2016–2020 рр.; на XVII Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених «Молоді вчені у вирішенні актуальних проблем біології, тваринництва та ветеринарної медицини», присвяченій 100-річчю від дня народження доктора біологічних наук Третевича Володимира Івановича (6–7 грудня 2018, Львів); II Міжнародній науково-практичній конференції викладачів і студентів «Актуальні аспекти біології тварин, ветеринарної медицини та ветеринарно-санітарної експертизи» (1–2 червня 2017, м. Дніпро), Всеукраїнській науковій конференції «Сучасні методи діагностики, лікування та профілактика у ветеринарній медицині» (29–30 жовтня 2018, Львів), VIII Міжнародній науково-практичній конференції «Ветеринарні препарати: розробка, контроль якості та застосування» (1–4 жовтня 2019, Львів).

**Публікації.** За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 13 наукових праць, у тому числі 8 статей у наукових фахових виданнях України, 1 статтю у періодичному науковому виданні іншої держави, що входить до складу Європейського Союзу, 1 патент на корисну модель, 1 технічну умову та 2 тези наукових доповідей.

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертаційна робота складається із вступу, огляду літератури, матеріалів та методів досліджень, результатів експериментальних досліджень, аналізу та узагальнення результатів досліджень, висновків, пропозицій виробництву, списку використаних джерел (347 найменувань, у тому числі 223 латиницею). Робота викладена на 198 сторінках комп'ютерного тексту, містить 29 таблиць, 23 рисунки.

## РОЗДІЛ 1

### ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

#### 1.1. Хвороби серця та судин у собак

Патології серця та судин у собак надзвичайно різноманітні та достатньо поширені у щоденній практиці лікаря ветеринарної медицини в Україні та за її межами. Згідно з класифікацією професора Г. В. Домрачева, у домашніх тварин серцево-судинна патологія поділяється на хвороби міокарда, перикарда, ендокарда та хвороби кровоносних судин. Існує тісна залежність між вищевказаними патологіями, віком та породами тварин [30, 36, 41, 128, 179].

За даними закордонних авторів, серцево-судинна патологія становить близько 10,0 % від усіх патологій внутрішніх органів [153, 166, 167, 171, 178].

Дилатаційна кардіоміопатія – достатньо поширене кардіологічне захворювання собак. Поява нових сучасних методів діагностики дозволила значно збільшити частоту виявлення даної патології [146, 182, 209, 234]. ДКМП належить до захворювань із дуже важким перебігом і несприятливим прогнозом, а медикаментозне лікування ефективно лише на ранніх стадіях [12, 53, 65]. ДКМП – це захворювання, яке характеризується вираженою дилатацією камер серця та порушенням систолічної функції шлуночків за відсутності порушень коронарного кровообігу, вроджених аномалій розвитку, клапанних вад серця, системної та легеневої артеріальної гіпертензії та захворювань перикарда [125, 159, 189–191, 220, 221, 258]. ДКМП може мати генетичну етіологію, особливо в порід, у яких трапляється спадкова висока захворюваність. Великі й гігантські породи найчастіше страждають даним захворюванням (добермани, малосси, ньюфаундленди, вовкодави, лабрадори, німецькі вівчарки, німецькі доги та деякі інші) [177]. Винятком є кокер-спанієлі – єдина порода невеликих розмірів, представники якої також

хворіють ДКМП [50, 84, 161, 175].

Зниження скоротливості шлуночків (систолічна дисфункція) – основний функціональний дефект у собак з ДКМП [163]. Прогресуюча дилатація камер серця (ремоделювання) розвивається внаслідок того, що систолічна помпова функція і серцевий викид погіршуються та відбувається активація компенсаторних механізмів симпатичної нервової системи, нирок та ендокринної системи [180, 208, 271].

ДКМП розвивається досить повільно, з пролонгованою доклінічною (прихованою) стадією [33, 73, 322]. Вона може тривати протягом кількох років, поки клінічні симптоми не стануть проявлятися. Прихована стадія часто діагностується за допомогою холтерівського моніторингу та ехокардіографії [273]. Деякі собаки гігантських порід зі слабким або середнім ступенем вираження лівошлуночкової дисфункції відносно асимптоматичні, навіть за наявності фібриляції передсердь [157, 192, 288].

Діагноз ставиться на підставі проведеної рентгенографії, електрокардіографії (насамперед холтерівський моніторинг), а також ехокардіографії [31, 47, 48, 87, 158, 210].

Для терапії, залежно від стадії, застосовуються такі групи препаратів: діуретики, сенситизатори кальцію, серцеві глікозиди, інгібітори ангіотензин-перетворюючого ферменту, артеріоло- і вазодилататори, бета-адреноблокатори, блокатори кальцієвих каналів. Зазначимо, що доза та кратність введення також підбираються індивідуально [49, 56, 60, 102, 329].

*Аритмогенна правошлуночкова кардіоміопатія (аритмогенна дисплазія правого шлуночка собак)* характеризується прогресивним фіброзно-жировим переродженням міокарда правого шлуночка, що призводить до атрофії і зменшення товщини стінки правого шлуночка, його розширення, аневризматичного вип'ячування його в ділянці верхівки [304–306]. Супроводжується тяжкими вентрикулярними аритміями різних градацій та закінчується раптовою серцевою загибеллю або загибеллю від кардіогенної кахексії при застійній серцевій недостатності. Аритмогенна



правошлуночкова кардіоміопатія досить часто трапляється у самців собак породи боксер, рідше – сибірський хаскі, спорадична маніфестація у лабрадорів та англійських бульдогів [261].

На даний час аритмогенна кардіоміопатія правого шлуночка описана у формі лише у собак породи боксер, а в спорадичній – у англійських бульдогів, такс, бульмастифів, сибірських хаскі, лабрадорів.

У боксерів АКМП проявляється у 3 клінічних формах:

- 1) Безсимптомна, діагностується лише при огляді;
- 2) Клінічні симптоми у прояві синкопе або раптової загибелі;
- 3) Раптова серцева загибель, зумовлена розвитком фібриляції шлуночків [142].

Основні клінічні симптоми аритмогенної правошлуночкової кардіоміопатії у собак неспецифічні. У хворих тварин спостерігається задуха, зниження витривалості за фізичного навантаження. У більшості собак характерними є наявність шлуночкових аритмій від екстрасистолії до пароксизмів шлуночкової тахікардії. Часто аритмії виникають на тлі значного фізичного й емоційного перевантаження тварини. Приступи шлуночкової тахікардії призводять до втрати свідомості або різкої слабкості, іноді – раптової загибелі [34, 64, 241, 242].

Отже, головною причиною загибелі хворих собак за даного захворювання є електрична нестабільність міокарда, що викликає розвиток злоякісних шлуночкових аритмій у вигляді пароксизмальної шлуночкової тахікардії. Остання часто переходить у фібриляцію шлуночків з летальними наслідками і закінчується раптовою серцевою смертю [346, 347].

*Хронічне дегенеративне захворювання АВ-клапанів* – найчастіша причина розвитку серцевої недостатності у собак [250, 251, 266, 291, 298]. Цей стан також відомий під назвою ендокардіоз мітрального клапана, мукоїдна або міксоматозна дегенерація клапанів чи хронічний клапанний фіброз [201, 205, 206, 212, 244, 253, 254]. Мітральний клапан ушкоджується

найчастіше і найсильніше, але дегенеративні зміни також можуть виявлятися у тристулковому клапані [67, 70, 160, 172, 263, 337, 338].

Найбільша схильність і ранній початок захворювання наявний у собак породи кавалер кінг чарльз спаніель. Припускається генетична схильність до даної патології [207, 327]. Також до групи ризику належать представники таких порід: той і мініатюрний пудель, такса, міні шнауцер, чіхуахуа, померанський шпіц, фокстер'єр, кокер спаніель, болонка, пекінес, мініатюрний пінчер та деякі інші [85, 86, 112, 148].

Розвиток даного захворювання включає в себе прогресування двох патологічних процесів: дегенерація клапану і мітральна регургітація [270, 287]. Внаслідок ураження клапана виникає недостатнє змикання стулок, що приводить до регургітації, ступінь якої залежить від стадії та швидкості ураження клапанів [59, 183, 259]. Внаслідок компенсаторних механізмів виникає розширення передсердя і шлуночка, ексцентрична гіпертрофія, збільшення сили і частоти скорочень та активація нейрогормональних систем, провокуючи цим вторинну клапанну недостатність [133, 138, 307, 308].

З прогресуванням захворювання на певному рівні подальша компенсація регургітації стає неможливою, що призводить до зменшення серцевого викиду і збільшення венозного тиску з подальшим розвитком набряку легень (лівостороння СН) або асцитом (правостороння СН) [32, 155, 268].

Для ендокардіозу найбільш частими клінічними симптомами є кашель, задуха, неспроможність до фізичних навантажень. Можливе виникнення непритомності внаслідок фізичної активності або хвилювання; при кашлі, а також непритомності, асоційовані з суправентрикулярною тахіаритмією [129, 157, 165, 168].

Поступово виникає ураження не лише лівих, а й правих відділів серця, що призводить до розширення периферичних вен, збільшення печінки,

асциту. Дегенерація міокарду часто є причиною передчасного скорочення передсердь або пароксизмальної тахікардії [156, 181, 213].

Легенева гіпертензія – часте ускладнення у собак з мітральним ендокардіозом [214, 217, 278, 314, 326]. У більшості випадків вона має зворотній характер [228, 229, 264, 309, 315]. Якщо ж тиск у легневих венах збільшується може виникати вазоконстрикція легневих артерій. Тоді дане захворювання може стати незворотнього характеру [232, 269, 293, 295, 330].

Вважається, що легенева гіпертензія у собак може бути пов'язана із респіраторними захворюваннями, дирофіляріозом, мітральним ендокардіозом [274, 279, 283, 285, 301]. Терапія проводиться аналогічно терапії при хронічній серцевій недостатності [204, 231, 300, 310–313]. Використовують іАПФ, діуретики, пімобендан, силденафіл [139, 164, 219, 230]. Варто звернути увагу, що лікувальні заходи при вазоконстрикції наразі невідомі [334].

Підводячи підсумок даного розділу, варто зазначити, що на захворювання серцево-судинної системи у собак вказують симптоми, які можна об'єднати у чотири основні групи [58, 132, 154, 184–186, 331]: синдром лівошлуночкової недостатності та застою в малому колі кровообігу; синдром правошлуночкової недостатності та застою у великому колі кровообігу; синдром судинної недостатності та синдром аритмії серцевої діяльності [199].

## **1.2. Застосування лікарських препаратів при хворобах серця та судин у собак**

Лікування всіх вищеназваних патологій повинно бути спрямоване на зменшення проявів серцево-судинної недостатності, підвищення тривалості та поліпшення якості життя хворих собак. Підхід до кожного пацієнта, вибір

протоколу лікування, терапевтичних доз і кратності введень повинен бути індивідуальним. Відповідні групи препаратів варто призначати строго при наявності показів. Також важливо починати з мінімальної кількості препаратів та якнайменшого дозування, які за необхідності доцільно титрувати, щоб досягти найнижчого терапевтичного ефекту [66, 69].

На думку окремих провідних європейських спеціалістів, призначення інгібіторів АПФ показане всім хворим ХСН, незалежно від стадії, функціонального класу, етіології і характеру процесу [98].

Під впливом інгібіторів АПФ внаслідок зменшення активної концентрації у крові ангіотензину-II знижується периферичний опір судин та артеріальний тиск, зменшується перед- і постнавантаження на міокард. Хвилиний об'єм крові або не змінюється, або зростає [292]. Зниженню артеріального тиску сприяє те, що на тлі пригнічення ангіотензинперетворюючого ферменту відбувається накопичення в крові брадикініну. Зниження секреції альдостерону зумовлює підвищене виведення з організму води й натрію, за цих умов може зростати рівень Калію в крові [55, 318]. Також знижується рівень інших судинозвужувальних речовин (ендотелін-1, норадреналін) і підвищується – судинорозширювальних (брадикінін, азоту оксид, простациклін). Завдяки наявності у хімічній структурі SH-груп препарат не тільки швидко зв'язується з атомом Цинку в молекулі ангіотензинперетворюючого ферменту, а й забезпечує кардіопротекторну дію. Препарати сприяють зменшенню гіпертрофії міокарда [9, 134, 135, 245, 238].

Інгібітори АПФ рекомендовані для лікування асимптоматичної дилатаційної кардіоміопатії у людей. У статті [346] спробували виявити їхню ефективність у собак. У дослідженні брали участь 91 доберман-пінчер, 57 собак отримували беназеприл, 34 – не отримували. За результатами в одномірному аналізі медіана часу до початку клінічної стадії ДКМП була значно довшою для групи беназеприлу.

Встановлено ефективність довготривалого лікування еналаприлом у

відтермінуванні проявів клінічних симптомів застійної серцевої недостатності [247, 289, 290, 297]. В експерименті брали участь 124 собаки з компенсованою мітральною регургітацією. Собаки, рандомізовано розділені для отримання еналаприлу чи плацебо, монітувались до виникнення клінічних симптомів серцевої недостатності протягом  $\leq 58$  місяців. У подальшому від початку дослідження до комбінованого пункту: СНФ- всі випадки смерті; кількість собак, що не мають СНФ через 500, 1000 и 1500 діб; середня кількість діб без СНФ [135].

Результати оцінки ефекту еналаприлу на первинний кінцевий пункт не виявили значної користі лікування. Тривале призначення еналаприлу не мало значного позитивного ефекту на комбінований кінцевий пункт: СНФ- всі випадки смерті (ефект був 317 діб). Собаки, що отримували еналаприл, залишались без СНФ протягом значно тривалішого часу, ніж собаки, що отримували плацебо та зі значно більшою ймовірністю не мали СНФ на 500 день і в кінці дослідження [135].

Тривале лікування еналаприлом собак із помірною чи тяжкою мітральною регургітацією значно відтермінувало виникнення клінічних симптомів СНФ, у порівнянні з плацебо, на основі кількості діб, без СНФ, кількості собак, що не мають СНФ до 500 дня і кінця дослідження і збільшеному часу до досягнення комбінованого кінцевого пункту: СНФ- всі випадки смерті. Збільшення часу до кінцевого первинного пункту, виживаність без СНФ не були значними. Результати дозволяють допустити, що еналаприл обмежено відтермінує початок СНФ у собак з помірною або вираженою мітральною регургітацією [135].

За тривалої медикаментозної підтримки тварин із СН також традиційно використовується дигоксин. Йонотропія викликається підвищеним вмісту внутрішньоклітинного Кальцію за пригнічення натрій-калій-АТФ-помпи. З метою отримання значного йонотропного ефекту цього препарату недостатньо, проте дигоксин – препарат першого вибору у собак із фібриляцією передсердь [193].

Біологічна доступність препарату за орального введення у формі таблеток 50–70 %. Виведення в основному нирками, пропорційно швидкості клубочкової фільтрації. Період напіввиведення у собак 20–25 годин. Для дигоксину характерний зовсім мінімальний інтервал між терапевтичною і токсичною дози [203, 302].

Пімобендан – сучасний препарат кардіологічного профілю для собак та кішок, що використовується для корекції ХСН. Механізм його дії пов'язаний з метаболізмом кальцію (інгібування ферменту фосфодіестерази III типу), що дозволяє збільшити скоротливість міокарда (позитивний інотроп) на тлі розширення коронарних, легневих, периферичних артеріальних і венозних судин (вазодилатація). Завдяки цим ефектам значно збільшується серцевий викид і поліпшується кровообіг [131, 136, 333].

Пімобендан є досить безпечним і ефективним препаратом у кішок та собак як у монорежимі, так і у складі комбінованої терапії з діуретиками і вазодилататорами із групи інгібіторів АПФ [246].

Препарат показав високу здатність швидко зменшувати клінічні симптоми застійної серцевої недостатності та підвищувати тривалість і якість життя дрібних свійських тварин. Його позитивний йонотропний і судиннорозширюючий ефект є корисними в підтримці (у деяких випадках навіть поліпшення) ниркового кровообігу і функції нирок у кардіологічно хворих тварин при ускладненні серцевої патології нирковою недостатністю [325, 339].

Отже, пімобендан – сенситизатор Кальцію і селективний інгібітор фосфодіестерази-3, препарат, що відноситься до групи йонодилаторів, тобто він включає в себе 2 ефекти – позитивний йонотропний і судиннорозширюючий. Йонотропний ефект досягається внаслідок того, що препарат збільшує чутливість міокарду до йонів Кальцію, без підвищення потреби міокарду в кисні; а судиннорозширюючий – включає дилатацію артерій і вен, що призводить до зниження і переднавантаження, і поставантаження на міокард [267, 345].

**Дифреційний підхід до терапії собак, хворих на міксоматозне дегенеративне захворювання АВ-клапанів, розроблений ACVIM (American College of Veterinary Internal Medicine) 2019 р. [225]**

<b>Індекс А</b>	<b>Індекс В</b>	<b>Індекс С</b>	<b>Індекс D</b>
Породи групи ризику Клінічних ознак не виявлено	Безсимптомна стадія В1 – захворювання без ремоделювання В2 – захворювання з ремоделюванням	Пацієнти з клінічними симптомами	Рефрактерні до терапії пацієнти
Терапії не потребують	В1 – не підлягає терапії В2 – рекомендовано пімобендан Не рекомендовано рутинно застосовувати іАПФ, в-блокатори, амлодипін, дієта;	Гостра стадія (стаціонар) – фуросемід, пімобендан, кисень, нітрати – консенсус+ іАПФ, нітрогліцерин - консенсус- Хронічна стадія (терапія вдома) - фуросемід, пімобендан, спіронолактон. іАПФ При наявності показань- дигоксин, бета блокатори	До терапії, узгодженої на стадії С, - додатково: збільшення дози фуросеміду. гіпотіазид, гідралазин, збільшення пімобендану, силденафіл, зміна фуросеміду на торасемід, бронходилататори

Вивченню клінічної ефективності пімобендану і порівняння його з беназеприлом на стадіях ендокардіозу, що супроводжуються клінічними симптомами лівосторонньої застійної серцевої недостатності (стадія С ACVIM-consensus), були проведені такі дослідження, як PITCH, VetSCOPE, QUEST Study. Дослідження проводились виключно з препаратом Ветмедин (Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH).

Клінічна ефективність пімобендану порівняно з беназеприлом у собак із застійною серцевою недостатністю наведено у статті [246]. Дослідження

проводилось на 105 собаках, всі були на пізніх стадіях серцевої недостатності (70% – клас 3 і 30% – клас 4 за Нью-Йоркською класифікацією), тривалість його становила 28 діб. Пацієнти були розділені на 3 групи: перша – отримувала терапію пімобенданом, друга – беназеприлом, третя – комбінацію двох засобів. Додатково у кожній групі пацієнти отримували фуросемід (за необхідності) [246].

Результати були наступні: в групі, що отримувала пімобендан, значно знижувалась вираженість клінічних симптомів, що покращувало якість життя тварин. Не було виявлено набагато кращих результатів за порівняння з групою, що отримувала пімобендан у монотерапії з групою, що отримувала комбінацію пімобендан і беназеприл [246].

Дослідження проводилося на 76 собаках з ендокардіозом на стадії з клінічними симптомами, з яких було сформовано дві групи. Першу групу становили собаки, що отримували пімобендан (n=41), другу беназеприл (n=35). Обидві групи отримували препарат у комбінації з фуросемідом [246].

Оцінку ефективності терапії (розрахунок індексу серцевої недостатності) проводили на 56-добу терапії. Також оцінювали медіану тривалості життя в обох групах [246].

Дослідниками встановлено, що у першій групі індекс серцевої недостатності знизився значно виражено (порівняно з другою групою). Медіана тривалості життя у першій групі становила 415 діб проти 128 діб у другій [246].

Результати дослідження QUEST Study були опубліковані у 2008 році в журналі *Journal of Veterinary Internal Medicine* [202]. Це було проспективне, рандомізоване, сліпе дослідження, в якому брали участь 260 собак із застійною серцевою недостатністю внаслідок ендокардіозу мітрального клапана. 8 собак у процесі дослідження були виключені із аналізу.

Тварин було поділено на дві групи, перша (n=124) отримувала пімобендан в дозі (0,4–0,6 мг /кг/добу) в комбінації з додатковою терапією, друга група (n=128) – беназеприл (в дозі 0,25–1 мг/кг/добу) в комбінації з



додатковою терапією. Додаткова терапія у всіх пацієнтів включала фуросемід (3–6,7 мг/кг/добу). Дигоксин отримували 13 % собак першої групи і 21 % собак другої групи. Верошпірон – 17 % собак першої і 19 % собак другої групи.

За кінцеву точку було прийнято серцеву смерть, евтаназію внаслідок ХСН або неефективність терапії). В ході дослідження 190 собак досягнули кінцевої точки.

Дослідженнями виявлено, що середня медіана тривалості життя становила 188 діб (267 діб – у першій групі проти 140 діб у другій).

Також були виявлені такі позитивні предиктори виживаності: первинно нижча ЧСС, нижчий індекс серцевої недостатності та приналежність до породи кавалер кінг чарльз спаніель [249].

Серед негативних предикторів були: великий вертебральний індекс (індекс Бюкенена), збільшення співвідношення лівого передсердя до аорти, великі кінцево-діастолічні і кінцево-систолічні розміри лівого шлуночка [202].

У 2016 році на конференції Американського Коледжу Ветеринарної Інтернальної Медицини ACVIM Forum 2016 були оголошені результати дослідження EPIC Study (Evaluation of Pimobendan in Cardioimegaly) [162].

Метою даного дослідження було виявити потенційний ефект від лікування пімобенданом за призначення його на доклінічній стадії ендокардіозу мітрального клапану [162].

Це було проспективне, подвійне сліпе, рандомізоване, плацебо-контрольне, міжнародне, мультицентрове клінічне дослідження. Всього у дослідженні брали участь 36 центрів, розташованих у Австралії, Канаді, Франції, Німеччині, Італії, Японії, Голландії, Іспанії, Швеції, Великобританії та США. В дослідженні брали участь 360 собак у віці від 6 років і старші, масою тіла від 4,1 кг до 15 кг, на стадії B2 за класифікацією ACVIM. Тварини були поділені на 2 групи по 180 у кожній. Пацієнти 1-ї групи отримували пімобендан у дозі 0,49 мг/кг/добу (розділений на 2 прийоми), пацієнти 2-ї

групи отримували плацебо [162].

До групи пацієнтів не включали собак з вираженими системними захворюваннями, клінічно значними аритміями і легеневою гіпертензією (з градієнтом праве передсердя-правий шлуночок більше ніж 65 мм. рт. ст.), а також якщо вони проходили попередню терапію препаратами, що проявляють дію на серцево-судинну систему (іАПФ, фуросемід та інші) [162].

Дослідження було розпочато в червні 2010 року і закінчене 1 березня 2015 року. Аналіз виявив виражений позитивний ефект від призначення пімобендану – протягом періоду від початку терапії до наступання «кінцевої точки», за яку було прийнято один із таких проявів: лівостороння застійна серцева недостатність чи смерть з великою ймовірністю кардіогенної причини [162].

Підсумовуючи даний розділ, варто зазначити, що при серцевій недостатності в собак у ветеринарній медицині широко використовують препарати на основі пімобендану. Саме тому при розробці нового кардіопрепарату нами була вибрана діюча речовина – пімобендан.

### **1.3. Застосування діуретиків при патологіях серця і судин у тварин**

Діуретики слід призначати лише у випадку появи в пацієнта затримання рідини внаслідок застійної серцевої недостатності.

За виникнення хронічної серцевої недостатності собак, яка появилася внаслідок вищевказаних патологій, спостерігається затримка рідини, що провокує її накопичення у порожнинах тіла, зокрема в черевній (асцит) і плевральній. У виникненні набряків провідне значення має збільшення кількості іонів натрію ( $\text{Na}^+$ ), бо вони є найбільш активними елементами затримки води в організмі.

Сечогінні засоби – це лікарські препарати, які, блокуючи транспортні системи ниркових каналців, сприяють виведенню з організму надлишку електролітів і води, нормалізації внутрішнього середовища. Вони відрізняються за хімічною структурою, механізмом впливу на сечовидільну функцію нирок і на механізми регуляції цієї функції [126].

Збільшення діурезу, викликане сечогінними засобами, зумовлено їх стимулюючим впливом на сечоутворювальну функцію нирок, в основі якої лежать фільтрація, реабсорбція та секреція [215].

Сечоутворення починається з фільтрації плазми крові через мембрани капілярів судинного клубочка в його капсулу. Тут із крові у просвіт каналців переходять усі її складники, крім білків з великою молекулярною вагою, білкових комплексів із деякими ендогенними і екзогенними речовинами та ліпідів. Цей процес перебігає досить інтенсивно [223].

Процеси реабсорбції і секреції здійснюються в проксимальних і дистальних каналцях, петлі Генле, а також у збірних трубках.

На проксимальні каналці нефрона активно впливають осмотичні діуретики і діакарб. Осмотичні діуретики (маніт, сечовина) значно підвищують осмолярність каналцевої рідини і таким чином пригнічують реабсорбцію води. Діакарб же, інгібуючи карбоангідразу, призводить до блокади реабсорбції гідрокарбонату натрію, що також сприяє збільшенню діурезу [286].

У низхідній частині петлі Генле реабсорбція  $\text{Na}^+$  припиняється, але продовжується вільна дифузія води, завдяки чому внутрішньоканальцева рідина концентрується, стає гіперосмотичною. В товстій ділянці висхідної частини петлі нефрона активна реабсорбція  $\text{Na}^+$  і  $\text{Cl}^-$  відновлюється за мінімального зворотного всмоктуванні води. Внутрішньоканальцева рідина стає ізотонічною, потім, із проходженням по висхідній ділянці петлі Генле, – гіпотонічною. Цьому сприяє вільна проникність в епітеліальні клітини іонів натрію і хлору. Пригнічення тут активного транспорту  $\text{Cl}^-$  фуросемідом чи кислотою етакриновою призводить до зменшення реабсорбції Натрію і

осмотичного градієнта між кірковим і мозковим шаром нирок. Це дуже важливо для кінцевого формування сечі в збірних трубках. Діурез різко зростає. Сечогінні засоби, що діють на рівні петлі Генле, отримали назву петлевих. Петлеві діуретики – препарати першого вибору, оскільки активність цих препаратів забезпечує максимально ефективний стартовий діурез [126, 127].

Наступною ділянкою активної дії діуретиків вважають розвідний сегмент петлі нефрона в кірковому шарі нирок. На нього впливають тiazидові діуретики (дихлотiazид), які пригнічують реабсорбцію натрію в цій частині нефрона.

У початковій частині дистальних каналців відбувається реабсорбція  $\text{Na}^+$  і  $\text{Cl}^-$  без реабсорбції води, що ще більше сприяє гіпотонічності рідини. Однак у кінцевій частині цих каналців реабсорбується і вода, відбувається пасивна секреція  $\text{K}^+$  і  $\text{H}^+$ . Рідина в просвіті дистальних каналців стає гіпертонічною [147].

Завершується сечоутворення в збірних трубках. Тут також реабсорбується  $\text{Na}^+$  і вода, секретуються  $\text{K}^+$  і  $\text{H}^+$ , що спричиняє гіпертонічність сечі. На цю частину нефрона впливає триамтерен, амilorид і антагоніст альдостерону – спіронолактон. Особливістю їх діуретичної дії є гальмування екскреції іонів Калію, тому ці препарати називають калієберігаючими.

Отже, сила дії будь-якого діуретичного засобу насамперед визначається його властивостями пригнічувати реабсорбцію  $\text{Na}^+$  і води, що залежить від локалізації його дії на функціональні елементи нефрона.

Інтенсивність утворення сечі визначається кількістю одночасно функціонуючих судинних клубочків, швидкістю реабсорбції і секреції в каналцях, величиною осмотичного тиску крові, вмістом білків у плазмі крові, здатних утримувати воду.

Регуляція сечоутворення здійснюється антидіуретичним гормоном задньої частки гіпофіза (вазопресином), альдостероном – гормоном кори

надниркових залоз, натрійуретичним фактором, простагландинами, а реабсорбції  $\text{Ca}^{2+}$  в дистальних каналцях – паратиреоїдним гормоном. Зокрема, вазопресин регулює реабсорбцію води, альдостерон впливає на виведення  $\text{Na}^+$  і  $\text{Cl}^-$  натрійуретичний фактор викликає виражений натрійурез. Простагландини впливають на сечоутворення шляхом як збільшення кровотоку в нирках, так і зниження ефекту вазопресину, тобто зменшення реабсорбції  $\text{Na}^+$  і  $\text{Cl}^-$  в товстому сегменті висхідної петлі Генле [223].

Виходячи з цього, лікарські засоби можуть підвищувати діурез шляхом відповідно прямого впливу на функціональні елементи нирок або шляхом впливу на гормональну регуляцію сечоутворення.

Практичне значення має класифікація діуретиків, згідно з якою виділяють:

- 1) препарати, які впливають на функцію епітелію ниркових каналців (дихлотіазид, фуросемід, кислота етакринова, діакарб та ін.);
- 2) калієзберігаючі діуретики (тріамтерен, спіронолактон);
- 3) осмотичні діуретики.

За здатністю гальмувати реабсорбцію  $\text{Na}^+$  в ниркових каналцях (отже, і за силою дії) діуретики поділяють на такі групи:

- а) сильні (гальмують реабсорбцію на 10–20 %) – фуросемід, кислота етакринова, маніт;
- б) середньої сили дії (гальмують реабсорбцію на 5–8 %) – дихлотіазид та ін.;
- в) слабкі діуретики (гальмують реабсорбцію не більше як на 3–5 %) – спіронолактон, тріамтерен.

За швидкістю розвитку та тривалістю дії їх поділяють також на три групи:

- а) екстреної дії (маніт, фуросемід, кислота етакринова);
- б) середньої дії (дихлотіазид, тріамтерен);
- в) повільної, але тривалої дії (спіронолактон).

До групи сечогінних засобів, які впливають на функцію епітелію ниркових каналців, належать фуросемід, кислота етакринова, дихлотіазид, діакарб. Сюди належать також калієзберігаючі діуретики, але вони розглядаються окремо у зв'язку з особливостями сечогінної дії [215].

Серед препаратів, які впливають на функцію епітелію ниркових каналців, найбільш ефективними виявились петлеві діуретики – фуросемід і кислота етакринова. Вони швидко всмоктуються в ШКТ, виводяться шляхом ниркової екскреції і клубочкової фільтрації. Кислота етакринова за рахунок своєї метиленової групи з'єднується з вільною сульфгідрильною групою цистеїну з утворенням активної форми препарату. В такій формі вона і впливає на нирки. Після внутрішньовенного введення петлевих сечогінних засобів їх діуретична дія розвивається дуже швидко і триває 2–3 год. Індометацин і пробенецид стимулюють дію фуросеміду за рахунок гальмування секреції слабких кислот у проксимальних каналцях.

Механізм діуретичної дії петлевих засобів полягає в пригніченні системи транспорту  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  і  $\text{Cl}^-$  у висхідній частині петлі Генле, чим зменшують реабсорбцію  $\text{Na}^+$  і  $\text{Cl}^-$ , як і екскрецію  $\text{Ca}^{2+}$  і  $\text{Mg}^{2+}$ . Тривале застосування кислоти етакринової чи фуросеміду може призвести до гіпомагніємії, але не гіпокальціємії, бо іони Кальцію легко реабсорбуються в дистальних каналцях. Фуросемід збільшує нирковий кровотік і викликає перерозподіл крові в кірковому шарі нирок. Він, як і кислота етакринова, зменшує набряк легень і тиск наповнення крові у лівому шлуночку за хронічної серцевої недостатності ще до того, як настане підвищення виділення сечі [223].

Фуросемід – один із найсильніших діуретичних засобів. Ефективний як при пероральному, так і парентеральному застосуванні. За механізмом дії на сечовидільну функцію нирок, побічними ефектами і протипоказаннями до застосування він подібний до дихлотіазиду, але діє швидше. Після внутрішньовенного введення діуретичний ефект з'являється вже через 2–3 хв і триває близько 2–3 год, після прийому всередину – через 20–30 хв і

утримується протягом 4–8 год. Значний сечогінний ефект фуросеміду, який настає швидко, дає можливість використовувати його у невідкладних ситуаціях, наприклад при набряку легенів і мозку, для форсованого діурезу за виникнення гострих отруєнь хімічними агентами, що виділяються з організму нирками. Препарат ефективний навіть тоді, коли дія інших діуретиків не проявляється [23,127].

Торасемід – найбільш ефективний сучасний петлевий діуретик. Біодоступність торасеміду в декілька разів вища, ніж фуросеміду (показники біодоступності його досягають 85–90 % навіть за декомпенсованої стадії хронічної серцевої недостатності). Цей лікарський засіб на 80 % піддається метаболізму в гепатоцитах, завдяки чому ниркова недостатність практично не впливає на фармакодинамічні властивості торасеміду [169, 215, 281].

Кислота етакринова (урегіт) – активний діуретичний засіб. Він не збільшує виділення гідрокарбонату і суттєво не порушує електролітний склад крові. Після перорального прийому дія починається через 30–40 хв, досягає максимуму впродовж найближчих 2 год, триває 6–9 год. Характерна ототоксична дія. Етакринову кислоту не можна комбінувати з препаратами, що мають ото- і нефротоксичну дію (антибіотики з групи аміноглікозидів та цефалоспоринів).

Похідні тіазиду (бензотіазиду) теж є активними діуретиками. Вони пригнічують транспорт NaCl незалежно від впливу на активність карбоангідази. Гальмують реабсорбцію цієї солі і в дистальних звивистих каналцях. Конкурують із сечовою кислотою за секреції, тому екскреція її в каналцях може уповільнюватись і відповідно збільшуватись вміст у крові. На відміну від петлевих діуретиків, які пригнічують реабсорбцію  $\text{Ca}^{2+}$  в петлі Генле, тіазиди збільшують її в дистальних звивистих каналцях. Механізм цього ефекту невідомий. Типовим тіазидовим діуретиком є дихлотіазид.

Дихлотіазид (гіпотіазид), як і інші препарати, які мають у своїй структурі сульфонамідну групу, проявляє сильну сечогінну дію завдяки

пригніченню реабсорбції  $\text{Na}^+$  і  $\text{Cl}^-$ , в меншій мірі  $\text{K}^+$  і гідрокарбонату ( $\text{HCO}_3^-$ ).

Калієзберігаючі діуретики є антагоністами альдостерону в його дії на кінцеву частину дистальних канальців і збірних трубочок, тобто в місцях, де активно обмінюються іони Натрію і Калію. Як уже вказувалось, реабсорбція  $\text{Na}^+$  і секреція  $\text{K}^+$  у цій ділянці нефрона регулюються альдостероном, який стимулює секрецію  $\text{K}^+$  шляхом підвищення активності  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФази і проникності канальців для  $\text{Na}^+$  і  $\text{K}^+$ . Реабсорбція в збірних трубочках генерує від'ємний потенціал просвіту, який сприяє секреції  $\text{K}^+$ . Аналогічні ефекти спостерігаються в регуляції транспорту  $\text{H}^+$  в збірних трубочках. Це пояснює механізм виникнення метаболічного алкалозу під впливом альдостерону [130].

Пригнічення дії цього гормону калієзберігаючими діуретиками може здійснюватись двома механізмами: а) блокадою рецепторів мінералокортикостероїдів (спіронолактон) і б) пригніченням транспорту  $\text{Na}^+$  через іонні канали люменальної мембрани дистальних канальців і збірних трубочок (тріамтерен). У результаті цього збільшується виділення  $\text{Na}^+$  і води, але зменшується виділення  $\text{K}^+$ . Аналогічний калієзберігаючий ефект, але значно слабший, виявляють також засоби, що пригнічують утворення реніну або ангіотензину II (нестероїдні протизапальні препарати,  $\beta$ -адреноблокатори, інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту).

На відміну від інших діуретиків, калієзберігаючі препарати виявляють помірну діуретичну дію, не викликають гіпокаліємії.

Спіронолактон (верошпірон, альдактон) – синтетичний стероїдний калієзберігаючий засіб. У нирках він зв'язується з цитоплазматичними мінералокортикостероїдними рецепторами і запобігає переміщенню рецепторного комплексу в ядро клітини-мішені. Може гальмувати внутрішньоклітинне утворення активних метаболітів альдостерону шляхом пригнічення активності 5-альфа-редуктази. Його діуретична дія починає проявлятися на 2–5-у добу лікування. Використовується в таблетках (по



0,025 г) для прийому всередину, по 1–2 таблетки 2–4 рази на добу. Терапевтична активність спіронолактону тим вища, чим більший рівень альдостерону в рідинах організму. Після досягнення терапевтичного ефекту дозу вищезгаданого препарату зменшують до 1–2 таблеток на добу. Крім діуретичної дії, у зв'язку з посиленням виділенням  $\text{Na}^+$ , спіронолактон може знижувати артеріальний тиск [147, 211].

При поєднанні спіронолактону з іншими діуретиками (петлевими, тіазидами та ін.) дія їх зростає, бо збільшується виділення  $\text{Na}^+$ . Виведення  $\text{K}^+$  затримується [243].

Оскільки цей засіб може викликати гіперкаліємію, то призначати препарати Калію під час лікування спіронолактоном не варто. Він протипоказаний і при гострій нирковій недостатності, нефротичній стадії хронічного нефриту, у випадку азотемії.

Важливою проблемою фармакології діуретичних засобів є їх комбіноване використання. Така необхідність виникає при появі у деяких хворих стійкості до загальноприйнятих доз сечогінних засобів або розвиток несприйнятливості після попереднього періоду позитивного ефекту петлевих чи тіазидових діуретиків. Затримка  $\text{Na}^+$  в нирках зростає тоді, коли сечогінний препарат перестає діяти. У таких випадках доцільно збільшити дозу і приймати частіше. За відсутності ефекту необхідно застосовувати препарати з різним механізмом дії, наприклад, петлевий діуретик з тіазидовим засобом, що дає синергічний ефект. Така комбінація діуретиків перешкоджає реабсорбції  $\text{Na}^+$  в різних (а не одному) сегментах нефрона, сприяє мобілізації більшої кількості рідини навіть у тих випадках, коли наявна резистентність до обох цих препаратів.

Отже, діуретики варто призначати лише у випадку виявлення в пацієнта затримання рідини внаслідок застійної серцевої недостатності. Петлеві діуретики – препарати першого вибору, оскільки активність цих препаратів забезпечує максимально ефективний стартовий діурез. Мета терапії сечогінними засобами полягає у забезпеченні достатньої діуретичної

активності для усунення чи мінімізації набряків і випотівання, а також для поліпшення чи збереження дихальної функції на достатньому рівні. Одночасно варто уникати використання високих доз, що може привести до інших проблем, таких як зниження серцевого викиду, дегідратація, електролітний дисбаланс і посилення кардіогенної кахексії [187, 188]. Після використання петлевих діуретиків необхідно ретельно контролювати ступінь гідратації, ниркові та електролітні показники [286].

Дози діуретичних засобів для собак (за В. С. Герке ):

Тіазидні діуретики (гіпотіазид) – 1–2 мг/кг/добу

Петлеві :

Фуросемід – 0,5–1 мг/кг

Торасемід – 0,05–0,1 мг/кг/добу

Калійзберігаючі (спіронолактон) – 0,5–1 мг/кг/добу.

Отже, діуретичні засоби широко використовуються в кардіології ще з середини минулого століття. Дія їх заснована на збільшенні виведення з організму натрію та води. Це необхідно в боротьбі з набряками при хворобах серця. У лікуванні собак із серцевою недостатністю і ознаками набряків рекомендовані комбінації петлевих або тіазидних діуретиків.

#### **1.4. Використання антиоксидантів у практиці ветеринарної медицини**

Антиоксиданти – поліфункціональні сполуки різної природи, здатні усувати або гальмувати вільнорадикальне окиснення (ВРО) органічних речовин мономолекулярним киснем [3, 316]. Антиоксиданти, які функціонують у живому організмі (біоантиокисники), відіграють важливу роль, захищаючи біологічні субстрати від неферментативного окиснення, наприклад, ліпіди, зокрема жири і жирні кислоти мембранних структур клітини. Вони є необхідними компонентами усіх тканин та клітин живих

організмів і підтримують у нормальних фізіологічних концентраціях вільнорадикальні аутоокиснювальні процеси [141]. В нормі використання і поповнення антиоксидантів у тканинах живих організмів збалансоване. Антиоксиданти класифікуються за трьома принципами: походженням, хімічною будовою та механізмом дії [10, 57, 88].

За походженням поділяють на природні (біоантиокисники) і синтетичні. В основу хімічної класифікації покладено число ароматичних кілець у структурі сполуки, яка має антиокиснювальну активність, і кількість замісників та кілець. Ця класифікація не охоплює всієї різноманітності сполук з антиокиснювальною дією. За механізмом дії до антиоксидантів належать власне антиоксиданти — синергісти, тобто речовини, які або слабо гальмують окиснення, або підсилюють дію справжніх антиоксидантів, самотійно не впливаючи на інтенсивність процесів ВРО, і група сполук зі змішаними властивостями [13, 97, 103, 120, 240].

До біоантиокисників в основному належать: ензимні — супероксиддисмутази, каталаза, глутатіон-редуктаза; макромолекулярні неензимні компоненти: білок — переносник заліза (трансферин) та інші білки сироватки крові, здатні зв'язувати іони заліза (церулоплазмін, гаптоглобін, гемопексин); низькомолекулярні компоненти (тироксин, флавоноїди, стероїдні гормони, вітаміни А, Е, D, убіхінон, низькомолекулярні SH-сполуки та аскорбінова кислота). Варто зазначити, що загальна сукупність біоантиокисників створює буферну антиоксидантну систему, що має певну ємність, а співвідношення прооксиданти/антиоксиданти визначає антиоксидантний статус організму. Антиоксидантні ензими утворюють єдиний метаболічний ланцюг, у якому продукт першої реакції є субстратом наступної, у зв'язку з чим для нормального функціонування всієї системи важливе збереження певних співвідношень в активності окремих ферментів ланцюга [218, 239, 252, 257]. Насамперед це стосується СОД і глутатіонпероксидази, оскільки за незбалансованого підвищення активності СОД може підвищитися стаціонарна концентрація перекисів, токсичних для

клітини [275, 299]. Ензимна антиоксидантна система організму діє в тісному зв'язку з неензимною ланкою. Завдяки тому, що одні антиоксиданти є гідрофобними, а інші – гідрофільними, комплексний антиоксидантний вплив дає можливість одночасного захисту клітин від продуктів ВРО у водній і в ліпідній фазах [68, 93, 96, 111, 255, 262].

Із синтетичних антиоксидантів у промисловості, біології та медицині використовують численні сполуки фенольної природи (бутилоксіанізол, бутилокситолуол-іонол), нафтоли, органічні сполуки сірки, передусім амінотіоли (бетамеркапроетиламін, бетамеркапротропіламін), 3-оксипіridини (емоксипін, мексидол) та ін. Останнім часом синтезовано багато природних антиоксидантів (токоферол, похідні галової кислоти тощо). Деякі біоантиокисники, промислове виробництво яких налагоджено, отримують методом генної інженерії (препарат рекомбінантної супероксиддисмутази) з еритроцитів людини (Ерисод) або великої рогатої худоби (Пероксинорм) [24, 52, 110].

Для боротьби зі шкідливою дією вільних радикалів у людини та тварин існує декілька ступенів захисту. Перший ступінь, природний (внутрішній) – це власна ендогенна антиоксидантна система організму, яка включає ензимну систему (супероксиддисмутаза, каталаза, глутатіонпероксидаза тощо) та ендогенні антиоксиданти (альфатокоферол, вітамін С) [80, 91, 92, 200].

Супероксиддисмутаза – металовмісний протеїн, в клітині він існує у двох формах: цитозольній (містить іони Купруму, Цинку) і мітохондріальній (іони Маргану). Супероксиддисмутаза відповідає за каталіз реакцій утворення перекису водню [81, 176, 224].

Каталаза – гемопротеїн, що містить чотири гемові групи, каталізує розпад перекису водню на воду і молекулярний кисень. Найбільш активний в еритроцитах, селезінці, кістковому мозку [37, 173, 174, 216].

Глутатіонпероксидаза – селеновмісний фермент, наявний у всіх клітинах м'ясоїдних: в цитозолі (47 %), мітохондріях (20–30 %). Максимальна

кількість міститься в еритроцитах. Каталізує відновлення перекису водню за рахунок окиснення глутатіону. Збільшує тривалість життя еритроцитів [72, 78, 89, 114, 137, 236].

Другий ступінь захисту – зовнішній, представлений природними антиоксидантами: вітамін Е, С, бета-каротином та іншими сполуками, які вживаються із продуктами годівлі [140, 235, 272]. Майже всі вони жиророзчинні сполуки, тому реабсорбуються достатньо повільно та діють плавно. Цього достатньо, щоб скоректувати вплив несприятливих факторів навколишнього середовища або виправляти незначні відхилення в антиоксидантній системі молодого здорового організму.

До найважливіших вітамінів-антиоксидантів, які допомагають боротись із негативною дією вільних радикалів, належать вітаміни А, Е, С [195, 196]. Варто зазначити, що вітаміни самі собою, окремо від речовин інших класів антиоксидантів, не володіють достатньою антиоксидантною активністю [198, 294].

Мінерали-антиоксиданти доповнюють і підсилюють дію вітамінів [319, 320, 321, 323]. Селен входить до складу ензиму глутатіонпероксидази [194, 265]. Недостатність Селену в організмі проявляється уповільненням росту, порушенням синтезу сурфактанту (речовин, необхідних для збереження об'єму альвеол), появі дегенеративних змін у підшлунковій залозі, нирках, печінці [99, 222, 284]. Володіючи антиоксидантними властивостями, Селен володіє проти діабетичною дією, а в експериментальних тварин селенат (неорганічна форма Селену) володіє властивостями інсуліноміметика (знижує рівень глюкози у крові) [116, 277].

Марган – регулює активність антиокислювальних процесів, обмін інсуліну та ліпідів, бере участь в утворенні кісткової та сполучної тканини, формуванні імунної відповіді, в обміні гормонів щитовидної залози [101].

Купрум – компонент багатьох ензимів, в т. ч. ензиму супероксиддисмутази, який ефективно протистоїть дії вільних радикалів [95, 227].

Цинк необхідний для синтезу білків, ензимів, що володіють антиоксидантною активністю. Входить до складу ензима супероксиддисмутази. Цинк також необхідний для підтримки нормального рівня вітаміну Е у крові та сприяє абсорбції вітаміну А [104, 106].

До ще одних важливих речовин, що діють як антиоксиданти, належать каротиноїди. Це натуральні жиророзчинні пігменти, що синтезуються рослинами, водоростями та фототрофними бактеріями. Каротиноїди поділяються на каротини (бета-каротин і лікопін) та ксантофіли (лютеїн та зеаксантин) [197].

Синтетичні антиоксиданти від натуральних відрізняються передусім водорозчинністю. Завдяки цьому можливе їх парентеральне введення і швидша дія у вогнищі патологічного процесу [76, 115].

На початку 1980-х років Л. Д. Смірновим та В. І. Кузьмінім був синтезований сукцинат 2-етил-6-метил-3-оксипіридин – мексидол, а під керівництвом академіка А.В. Вальдмана були виявлені його фармакологічні ефекти, проведено вивчення механізму дії, виконання до клінічних досліджень з токсикологічних і фармакокінетиці, а також проведена перша клінічна апробація і введення препарату у медичну практику. Після початку застосувань було встановлено, що найефективнішими є сполуки 3-оксипіридину і бурштинової кислоти, які володіють вираженими антигіпоксичними властивостями [11, 23, 54, 100].

Як лікарські засоби у медицині зареєстровані два препарати із похідних 3-оксипіридину: емоксипін та мексидол. У ветеринарній практиці з 2001 року зареєстрований і випускається аналог мексидолу – еміцидин, адаптований для тварин за дозою і фасуванням. Водорозчинний антиоксидант нового покоління еміцидин (2-етил-6-метил-3-оксипіридин) – похідний 3-оксипіридину і бурштинової кислоти, що є структурним аналогом вітаміну В6. У нього відсутнє специфічне зв'язування з конкретними рецепторами, що запобігає виникненню рефрактерності організму, а також сенсibiliзації та алергічної реакції організму [82].

У ветеринарній медицині одним з найбільш перспективних препаратів групи антиоксидантів є похідні 3-оксипіридину, зокрема етилметилгідроксипіридин сукцинат – антиоксидант прямої дії. Механізм дії даного препарату полягає у антиоксидантній та мембранопротекторній дії. Він пригнічує процеси пероксидного окиснення ліпідів та сприяє підвищенню активності супероксиддисмутази, яка нейтралізує пусковий радикал вільнорадикальних процесів. За умов ішемії тканин даний препарат посилює компенсаторну активацію аеробного гліколізу, а також знижує ступінь пригнічення окисних процесів у циклі Кребса та сприяє активізації синтезу АТФ. За впливу етилметилгідроксипіридину сукцинату встановлено зниження в кардіоміоцитах специфічного білка, що прискорює апоптоз. Також відбувається модулювання трансмембранних іонних струмів: сповільнюється повільний струм через кальцієві канали, відвертається блокада швидких натрієвих каналів та блокада швидко активованого компонента калієвого струму затриманого випрямлення (JKR).

Таким чином етилметилгідроксипіридину сукцинат проявляє комплексний вплив на метаболізм міокарда тварин.

Комбінований підхід для лікування тварин за серцевої недостатності, в основі якого лежить застосування інгібітора фосфодіестерази-3 та антиоксидантів, є актуальним. Оскільки антиоксидантні сполуки можуть захищати здорові клітини та тканини організму собак від розвитку небажаних побічних ефектів, викликаних розвитком серцевої недостатності. Крім того, відомо, що у розвитку даної патології характерним є оксидативний стрес, який обумовлює особливу метаболічну активність антиоксидантів.

Отже, застосування антиоксидантів у складі кардіопрепаратів за серцевої недостатності у собак може поліпшити оксидно-відновну адаптацію клітин серцевого м'яза та вберегти їх від негативної дії вільних радикалів.

## 1.5. Висновок до розділу 1

Кардіологія – це один із напрямків ветеринарної медицини, який найбільш інтенсивно розвивається. Щорічно у світі проводиться велика кількість нових досліджень, на підставі результатів яких уточнюються погляди на лікування тварин на серцево-судинні захворювання [79]. Останнім часом істотно змінилися наші уявлення про патогенетичні механізми серцевої недостатності, розробляються нові підходи до її терапії.

За останні роки було проведено кілька значних досліджень в галузі лікування серцевої недостатності, були введені нові методи діагностики, виявлено генетичні особливості окремих патологій та з'явилися нові лікарські засоби, наприклад: пімобendan, поліненасичені жирні кислоти, силденафіл, левосимendan, торасемід, небіволол, лізиноприл, клопідогрель та деякі інші. Разом з тим, даних про застосування нових терапевтичних засобів за серцево-судинних патологій недостатньо [29, 260, 276].

Основні клінічні прояви серцевої недостатності (СН) виникають внаслідок затримки рідини в організмі, тому усунення цього явища відіграє центральну роль у лікуванні даної патології. Терапія діуретиками призначається більшості пацієнтів з СН. Вони зменшують навантаження на серце й рекомендовані при симптомах застійної серцевої недостатності. Найчастіше застосовують петльовий діуретик фуросемід (калієнезберігаючий) за гострої та хронічної СН (ГСН/ХСН) та антагоніст альдостерону спіронолактон (калійзберігаючий) при ХСН. Використання діуретиків потребує регулярного контролю артеріального тиску та концентрації електролітів крові [77].

На думку ряду науковців, первинні патогенетичні зрушення за формування патології серцево-судинної системи тісно взаємопов'язані з перенапруженням механізмів утилізації активних форм кисню і ступенем порушень у системі ПОЛ – АОС, та значною мірою визначаються станом імунної системи організму [39]. Їхній дисбаланс лежить в основі порушень



метаболізму загалом, який значною мірою відбивається на стані клітинних мембран. Крім того, серед показників метаболізму за розвитку патології система ПОЛ – САЗ вирізняється ранніми відхиленнями. Їм належить провідна роль як у процесах адаптації здорового організму до екстремальних умов, так і в розвитку значно глибоких порушень за патології. Зокрема, вважається доведеним, що зміни в протіканні процесів ПОЛ є одним із патогенетичних механізмів розвитку серцево-судинної патології [40, 90].

Порушення системи антиоксидантного захисту організму собак під впливом токсичних речовин та корекція його при застосуванні різних комбінацій фармакологічних та природних антиоксидантів є актуальним і своєчасним.

## РОЗДІЛ 2

### ЗАГАЛЬНА МЕТОДИКА ТА ОСНОВНІ МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

#### 2.1. Схема проведення досліджень

Дисертаційна робота виконана упродовж 2016–2020 років на кафедрі фармакології та токсикології Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.З.Гжицького. Окремі дослідження проведено на кафедрі фармакології та токсикології Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.З.Гжицького, у лабораторії фармакології та токсикології Державного науково-дослідного контрольного інституту ветпрепаратів та кормових добавок, а також у приватних клініках ветеринарної медицини (Центр здоров'я тварин «DoctorVET», ветеринарна клініка «VetPraktik»).

Експерименти на тваринах проводили відповідно до правил, прийнятих Європейською Конвенцією із захисту хребетних тварин, що використовуються для експериментальних та інших наукових цілей (Страсбург, 1986), «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», ухвалених I Національним конгресом з біоетики (Київ, 2007), Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (Відомості ВР, 2010 р.) [26].

Доклінічні дослідження щодо вивчення токсикологічних параметрів та ефективності кардіологічного препарату «Бендамін» проводили в умовах віварію ДНДКІ ветпрепаратів та кормових добавок на лабораторних тваринах, а саме: білих щурах і білих мишах. Гостру токсичність, підбір та утримання тварин для гострих і хронічних експериментів здійснювали відповідно до вимог, поданих у посібнику «Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин» [75].

Препарат «Бендамін» – це лікарський препарат для тварин, який

впливає на серцево-судинну систему. До складу препарату входить інгібітор фосфодіестерази-3 та етилметилгідроксипіридину сукцинат. Останній володіє вираженою антиоксидантною, антигіпоксичною, анксіолітичною, мембрано- та стреспротекторною активністю.

Для виконання поставленої мети було проведено два етапи досліджень: на лабораторних тваринах (білі миші, щури) та собаках (рис. 2.1). На першому етапі проведено дві серії дослідів. У першій серії досліджень вивчали гостру та хронічну токсичність новоствореного препарату «Бендамін» на лабораторних тваринах. У другій серії визначали лікувальну ефективність препарату «Бендамін» на білих щурах за експериментального моделювання серцевої недостатності.

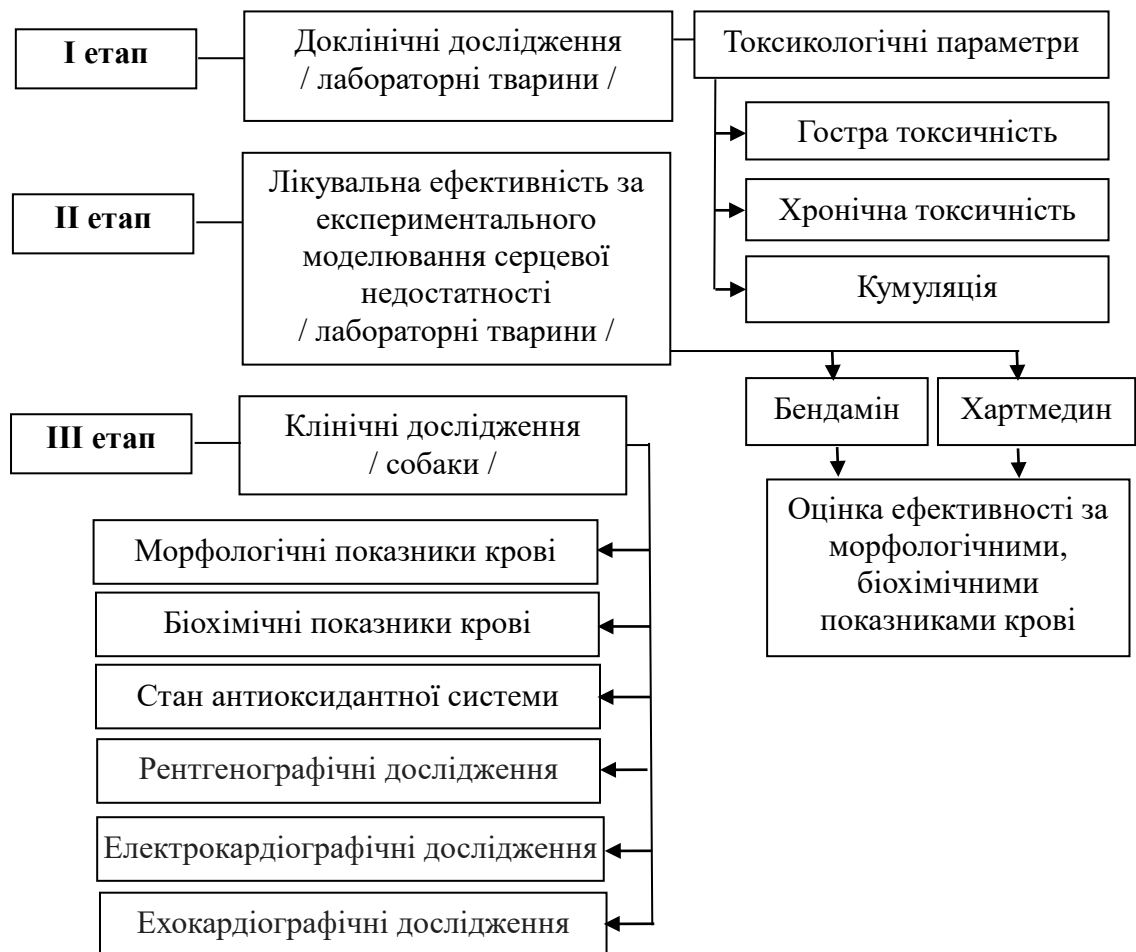


Рис 2.1. Схема досліджень кардіопрепарату «Бендамін»

Параметри гострої токсичності препарату «Бендамін» визначали на білих мишах 2–3-місячного віку, масою 19–22 г та білих щурах, віком 2–

3 місяці, масою 170–180 г. Препарат вводили внутрішньошлунково, одноразово.

На початковому етапі для білих щурів та мишей було взято дози препарату: 50, 500 та 5000 мг/кг м. т. на тварину. На кожну дозу препарату було використано по 3 лабораторні тварини. На завершальному етапі лабораторним тваринам було введено препарат у дозі 5000 мг/кг м. т. Великі дози препарату вводили дрібними порціями з інтервалом від 2-х до 4-х годин між введеннями. На кожну з досліджуваних доз було використано по 6 тварин. Дослід було проведено у двох повторностях.

Після введення препарату «Бендамін» спостереження за лабораторними тваринами вели впродовж 14 діб. У першу добу досліду тварини перебували під постійним наглядом. За цих умов враховували такі клінічні показники: загальний стан, зовнішній вигляд, особливості поведінки тварин, координацію рухів, інтенсивність та характер рухливої активності, наявність судом, реакцію на зовнішні подразники (тактильні, звукові, світлові), стан волосяного покриву, видимих слизових оболонок, реакцію на корм, ритм, частоту дихання, час виникнення та характер інтоксикації, її важкість, перебіг, час загибелі тварин або їх одужання.

За вивчення хронічної токсичності керувалися результатами, отриманими під час проведення гострої токсичності. Було сформовано 4 дослідні групи по 6 білих щурів у кожній. Перша дослідна група служила контролем. Іншим дослідним групам задавали препарат «Бендамін» відповідно у терапевтичній, 5-та 10-кратній терапевтичній дозах. Препарат у вищевказаних дозах задавали у визначений час, щоденно, упродовж 30 діб, перорально, натще, за допомогою зонда для лабораторних тварин. На початку та в кінці досліду щурів дослідних та контрольної групи зважували, а також, упродовж досліду вели спостереження за клінічними станом та поведінкою тварин.

Поведінкові реакції тварин вивчали за такими критеріями: горизонтальна рухова активність, вертикальна рухова активність, грумінг, емоційна активність [7].

Таблиця 2.1

**Досліди на білих щурах**

Групи тварин	Схема дослідів
<b>Визначення хронічної токсичності препарату «Бендамін»</b>	
К	Інтактні тварини
Д <sub>1</sub>	Щурам задавали препарат «Бендамін» у терапевтичній дозі
Д <sub>2</sub>	Щурам задавали препарат «Бендамін» у 5-кратній терапевтичній дозі
Д <sub>3</sub>	Щурам задавали препарат «Бендамін» у 10-кратній терапевтичній дозі
<b>Визначення кумуляції препарату «Бендамін»</b>	
К	Інтактні тварини
Д	Тварини, яким задавали «Бендамін» у наростаючих дозах, починаючи з дози 0,1 DL <sub>50</sub> , з послідовним збільшенням дози у 1,5 разу через кожні 4 доби
<b>Визначення лікувальної ефективності препарату «Бендамін» за експериментальної доксорубіцин-індукованої кардіоміопатії</b>	
К	Інтактні тварини
Д <sub>1</sub>	Хворі тварини, що не піддавалися лікуванню
Д <sub>2</sub>	Хворі тварини, яким згодували препарат порівняння «Хартмедин» у дозі 0.5 мг/кг
Д <sub>3</sub>	Хворі тварини, яким задавали препарат «Бендамін» у дозі 20 мг/кг

На 31 добу від початку введення препарату на 5 білих щурах із кожної групи проводили визначення дезінтоксикаційної функції печінки за допомогою тіопенталової проби (Гацура В. В., 1974) [28]. Для цього лабораторним тваринам внутрішньо вводили 1 % розчин тіопенталу натрію в

дозі 45 мг/кг. Потім реєстрували середній час сну від моменту, коли тварина приймала бокове положення.

Одночасно на інших 5 щурах проводили пробу з плаванням за М. Л. Риловою (Rylova, 1964) [105]. Для проведення досліду використовували скляний акваріум. Стівп води в акваріумі – 50 см. Температура води – 12–13 °С. Дослідним тваринам прикріплювали вантаж (металеві наважки) – 5 % від маси тіла. Перед початком досліду щура зважували і прикріплювали на хвіст відповідний до його маси вантаж. Потім пускали плавати одночасно дослідних і контрольних тварин, приблизно однакової маси. Слідкували, щоби тварини постійно плавали. Показником працездатності є час, упродовж якого тварина може протриматись на воді. Плавали тварини до повного опускання на дно.

На наступну добу лабораторних тварин за легкого ефірного наркозу декапітували, проводили гематологічні і біохімічні дослідження за загально-визнаними методиками та розтинали і визначали коефіцієнти маси органів порівняно з контрольною групою.

Властивості препарату «Бендамін» щодо кумуляції вивчали на 12 білих щурах масою 150–160 г. Щури були поділені на 2 групи: контрольну і дослідну. Для визначення ступеня кумуляції препарату використали метод К.С. Ліма та співавторів (1961) [108].

Для визначення кумулятивних властивостей препарату “Бендамін” його вводили лабораторних тваринам, починаючи з дози 0,1 DL<sub>50</sub>, з послідовним збільшенням дози у 1,5 разу через кожні 4 доби. Під час досліду враховували загальний стан і загибель щурів.

Залежно від дії препарату у дозі, вираховували коефіцієнт кумуляції за формулою, запропонованою Ю. С. Каганом і В. В. Станкевичем [122]:

$$K_{\text{кум}} = DL_{50 \text{ n}} / DL_{50 \text{ 1}},$$

де  $K_{\text{кум}}$  – коефіцієнт кумуляції,  $DL_{50 \text{ n}}$  і  $DL_{50 \text{ 1}}$  – середні смертельні дози за багаторазового та одноразового введення відповідно.

Для виявлення впливу препарату у вищевказаних дозах на організм, в

кінці досліду щодо кумуляції на наступну добу після останнього введення препарату «Бендамін» тварин із кожної групи зважували, декапітували за умов легкого ефірного наркозу та відбирали від них зразки крові для проведення гематологічних і біохімічних досліджень. Після патологоанатомічного розтину від тварин відбирали внутрішні органи, зважували та вираховували коефіцієнти їх маси порівняно з контрольною групою.

Метою другої серії досліджень було вивчити вплив препарату «Бендамін» на організм щурів за умов експериментального моделювання серцевої недостатності. Для створення моделі доксорубіцин-індукованої кардіоміопатії було відібрано 24 щурів-самців. Тварини були розподілені на 4 групи по 6 тварин у кожній: контрольна група – інтактні тварин; дослідна група Д<sub>1</sub>, в якій тваринам моделювали доксорубіцин-індуковану кардіоміопатію шляхом внутрішньочеревного введення доксорубіцину в дозі 2,5 мг/кг 3 рази на тиждень протягом двох тижнів; дослідна група Д<sub>2</sub>, в якій тваринам після ін'єкції доксорубіцину, внутрішньошлунково вводили препарат-аналог «Хартмедин», з діючою пімобендан у дозі 0,5 мг/кг; дослідна група Д<sub>3</sub>, в якій тваринам після ін'єкції доксорубіцину, внутрішньошлунково вводили препарат «Бендамін» у дозі 20 мг/кг. Метою досліджень було з'ясувати вплив препарату «Бендамін» на:

- морфологічні і біохімічні показники крові щурів;
- показники антиоксидантного захисту у крові щурів;
- показники антиоксидантного захисту міокарда щурів;
- динаміку маси тіла, виживаність і масу серця тварин за експериментального моделювання серцевої недостатності.

Клінічні випробування щодо впливу препарату «Бендамін» проводили в умовах Центру здоров'я тварин «DoctorVET», ветеринарної клініки «VetPraktik» (м. Львів) на собаках 10–12-річного віку кокер-спаніель та болонка. Було сформовано дві групи собак: контрольну (здорові) і дослідну (хворі). Серед найчастіших патологій зустрічалися дегенеративне

міксоматозне захворювання атріовентрикулярних клапанів, дилатаційна кардіоміопатія, міокардити, вроджені вади, перикардити, дирофіляріоз. Новостворений препарат був застосований при дегенеративному міксоматозному захворюванні атріовентрикулярних клапанів, дилатаційній кардіоміопатії, підозрі на міокардит.

За період 2016–2019 років, клінічно досліджено 567 собак. Тваринам було проведено неінвазивні методи досліджень (ехокардіографія, електрокардіографія, рентген грудної клітки), а також гематологічне та біохімічне дослідження крові. Було виявлено патології серця у 339 тварин. Серед порід собак, яким застосовували «Бендамін», були такси (23 тварини), болонки (48 тварин), кокер-спанієлі (92), йоркширські тер'єри (108), пекінеси (18), лабрадори (15), голден ретривери (1), німецькі вівчарки (7), добермани-пінчери (2), стаффордширські бультер'єри (4), метиси та інші породи (21).

У 30-денний дослід було включено 10 собак контрольної групи і 10 собак дослідної (хворі) породи спанієль та болонка 10-12 річного віку.

Схема лікування хворих собак: фуросемід задавали перорально натще по 2 мг/кг кожні 12 год; еналаприл задавали перорально по 0.5 мг/кг кожні 12 год; бендамін задавали прорально натще по 20 мг/кг кожні 24 год. Рекомендовано ділити дозу на два прийоми.

## **2.2 Матеріал і методи досліджень**

Кров від мишей і щурів для досліджень брали після їх евтаназії на 30 добу експерименту, що проводилась шляхом декапітації за легкого ефірного наркозу. Евтаназію тварин здійснювали відповідно до вимог Європейської конвенції з захисту експериментальних тварин (86/609 ЄС). У собак кров відбирали із підшкірної вени передпліччя. Для запобігання згортанню крові внутрішні стінки пробірки зволожували розчином гепарину.

У стабілізованій гепарином крові визначали такі показники: кількість еритроцитів – фотоелектроколометрично за методикою Є. С. Гаврилець і



співавт. (1966); кількість лейкоцитів – за допомогою сітки Горяєва у лічильній камері; вміст гемоглобіну – за методом Л. М. Піменової і співавт. (1975). Гематокритну величину визначали мікрометодом у модифікації Тодорова Й. [113]. За кількістю еритроцитів, вмістом гемоглобіну крові і величиною гематокриту, відповідно до формул, математично вираховували індекси крові.

Лейкограму визначали за морфологічними показниками кількості клітин білої крові з диференційованим підрахунком різних форм лейкоцитів.

У сироватці крові досліджували активність аланін-амінотрансферази (АлАТ; К.Ф. 2.6.1.2.) і аспартат-амінотрансферази (АсАТ; К.Ф. 2.6.1.1.) за методом Райтмана й Френкеля в модифікації К. Г. Капетанакі (1962) [296]; активність глутатіонредуктази (ГР; К.Ф.1.6.4.2.) та глутатіонпероксидази (ГП; К.Ф.1.11.1.9.) – за методом В. В. Лемешко і співавт. (1985) [80]; активність каталази (КТ; К.Ф. 1.11.1.6) – за методом М. А. Королюк (1988) [74]; активність супероксиддисмутази (СОД; К.Ф. 1.15.1.1) – за методом Є. Є. Дубиніної та співавт. (1983) [43]; активність лужної фосфатази (ЛФ; К.Ф. 3.1.3.1.) – фотоколориметрично (Комаров Ф. І., 1981); активність лактатдегідрогенази (ЛДГ) (К.Ф.1.1.1.27) визначали колориметричним методом Шевела і Товарек. Активність креатинфосфокінази вивчали кінетичним методом [94]. Визначення глюкози у крові проводили глюкозооксидазним методом [61]. Концентрації Кальцію та Фосфору у сироватці крові проводили уніфікованими лабораторними методами [25].

Уміст гідропероксидів ліпідів у плазмі крові визначали за реакцією з тіоціанатом амонію за методом Л. А. Романова і И. Д. Стальной; рівень ТБК-активних продуктів – за методом Є. Н. Коробейникова (1989) [72], рівень дієнових кон'югатів (ДК) – за методом І. Д. Стальної (1977) [109].

Уміст відновленого глутатіону визначали за методом О. В. Травіної (1955). Вміст сечовини, креатиніну та загального білірубіну у сироватці крові тварин визначали за допомогою напівавтоматичного біохімічного аналізатора (HumaLyzer 3000).

Протеїнсентизувальну функцію печінки визначали за рівнем у сироватці крові загального протеїну (біуретовою реакцією) і протеїнових фракцій (методом електрофорезу в поліакриламідному гелі) [248].

Фагоцитарну реакцію нейтрофілів крові оцінювали за фагоцитарною активністю та фагоцитарним індексом за методикою В. С. Гостева (1950) [4].

Цифрові величини результатів досліджень виражали в одиницях Міжнародної системи СІ. Номенклатура ензимів подавалась відповідно до вимог Міжнародного біохімічного союзу. Отриманий цифровий матеріал опрацьований методами варіаційної статистики на персональному комп'ютері з використанням програми Microsoft Excel «Statistica 7». Вірогідність розходжень між показниками оцінювали за критерієм Стюдента. Ступінь вірогідності, порівняно з даними контрольної групи, становив –  $P < 0,05$  – \*,  $P < 0,01$  – \*\*,  $P < 0,001$  – \*\*\*.

## РОЗДІЛ 3

### РЕЗУЛЬТАТИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

#### 3.1. Визначення гострої токсичності препарату «Бендамін» на лабораторних тваринах

Вивчення гострої токсичності є обов'язковим етапом дослідження нових лікарських засобів, що дозволяє оцінити небезпечність речовин для здоров'я за умов короткотривалої дії та визначити клас токсичності й широту терапевтичної дії. Тому на першому етапі дослідження було вивчено гостру токсичність кардіопрепарату «Бендамін», зокрема визначено толерантні, токсичні та середньо-смертельні дози для лабораторних тварин.

Гостру токсичність препарату «Бендамін» вивчали на щурах та мишах за внутрішньошлункового введення. При виборі дози під час вивчення гострої токсичності за умов внутрішньошлункового введення лімітуючим стало введення максимальної дози IV класу токсичності – 5000 мг/кг.

За умов внутрішньошлункового введення кардіопрепарату «Бендамін» загибелі білих щурів не було (3.1).

*Таблиця 3.1*

#### Показники токсичності кардіопрепарату «Бендамін» на білих щурах

Кількість тварин у групі	Доза препарату, мг/кг	Число загиблих тварин		
		всього	у %	середній час загибелі
3	50	0	0	0
3	500	0	0	0
3	5000	0	0	0
12 (двічі по 6 тварин)	5000	0	0	0

Після внутрішньошлункового введення препарату у вищевказаних дозах клінічних ознак інтоксикації у щурів не спостерігали: тварини були охайними, активними, мали задовільний апетит, процеси сечовиділення і дефекації були в нормі, реагували на звукові та світлові подразники, порушення дихання та судом не виявляли. Рефлекторна збудливість у всіх тварин була збережена. Лише встановлено короткочасне пригнічення лабораторних тварин, яким задавали препарат у дозі 5000 мг/кг, що пов'язано з введенням в організм тварин великої кількості препарату. На наступну добу змін в клінічному стані тварин дослідних груп не спостерігали. Такі ж результати було отримано і при повторному введенні лабораторним тваринам препарату в дозі 5000 мг/кг. Отже,  $DL_{50}$  препарату за внутрішньошлункового введення білим щурам є більшою за 5000 мг/кг м. т.

Результати з визначення гострої токсичності препарату «Бендамін» при внутрішньошлунковому введенні білим мишам наведені у таблиці 3.2. Загибелі білих мишей за внутрішлункового введення препарату «Бендамін» у відповідних дозах не спостерігали. Явищ вираженої інтоксикації у тварин у ході експерименту не було встановлено.

Таблиця 3.2

**Показники токсичності кардіопрепарату «Бендамін» на білих мишах**

Кількість тварин у групі	Доза препарату, мг/кг	Число загиблих тварин		
		всього	у %	середній час загибелі
3	50	0	0	0
3	500	0	0	0
3	5000	0	0	0
12 (двічі по 6 тварин)	5000	0	0	0

Загальний стан тварин досліджуваних груп не відрізнявся від стану інтактних тварин: зберігалася координація рухів та тонус скелетних м'язів,

реакції на больові, тактильні та звукові подразники були адекватними. При введенні препарату в дозі 5000 мг/кг м. т. встановлено незначне пригнічення, що пов'язано з введенням великої кількості препарату.

При визначенні гострої токсичності кардіопрепарату «Бендамін» визначити величину  $DL_{50}$  не вдалося, що вказує про низьку токсичність досліджуваного засобу. Отже,  $DL_{50}$  препарату за внутрішньошлункового введення білим мишам є більшою за 5000 мг/кг м. т.

Саме тому в розгорнутому досліді «Бендамін» вводили у дозі 5000 мг/кг маси тіла, використовуючи по 6 білих мишей та щурів. Як показали проведені дослідження (табл. 3.3), після одноразового внутрішньошлункового введення препарату «Бендамін» в дозі 5000 мг/кг маси тіла загибелі мишей та щурів не виявили. Встановлено, що препарат «Бендамін» у вказаній дозі не впливав на масу тіла тварин та вагові коефіцієнти маси внутрішніх органів (табл. 3.3, 3.4).

Таблиця 3.3

**Вплив препарату «Бендамін» на масу тіла дослідних тварин ( $M \pm m$ ,  $n=6$ )**

Групи тварин	Вид тварин	Маса тіла, г		
		3 доба	7 доба	14 доба
I (контрольна)	Миші	19,1±0,50	20,2±0,35	20,6±0,41
	Щури	168,1±2,62	175,3±1,41	185,6±0,96
II (дослідна)	Миші	19,0±0,41	20,3±0,24	20,5±0,44
	Щури	171,5±2,50	176,3±2,11	186,6±1,72

Встановлено, що маса тіла мишей та щурів контрольної групи на 14 добу досліді зростала порівняно з попередніми днями досліджень і відповідно становила 20,6±0,41 і 185,6±0,96 г, тимчасом як маса мишей і щурів дослідної групи – 20,5±0,44 і 186,6±1,72 г.

За визначення коефіцієнтів маси внутрішніх органів лабораторних

тварин, встановлено незначне зменшення вагового коефіцієнта печінки як у мишей, так і у щурів.

Таблиця 3.4

**Коефіцієнти маси внутрішніх органів лабораторних тварин ( $M \pm m$ ,  $n=6$ )**

Групи тварин	Вид тварин	Масові коефіцієнти внутрішніх органів					
		печінка	селезінка	серце	тимус	Нирки	
						права	ліва
I (контрольна)	миші	51,4±0,3	9,8±0,2	5,4±0,1	5,1±0,1	9,0±0,2	9,9±0,2
	щури	35,6±1,1	4,1±0,1	3,5±0,1	2,5±0,2	3,1±0,1	3,3±0,2
II (дослідна)	миші	49,8±0,5	9,6±0,1	5,6±0,2	5,0±0,2	8,7±0,3	9,6±0,3
	щури	34,2±0,6	4,0±0,1	3,4±0,1	2,4±0,2	3,3±0,1	3,4±0,1

Підводячи підсумок досліджень розділу 3.1. «Визначення гострої токсичності препарату «Бендамін» на лабораторних тваринах», варто констатувати, що новостворений кардіопрепарат «Бендамін» належить до малотоксичних речовин 4 класу токсичності за СОУ 85.2-37-736:2011.

Результати досліджень опубліковані у таких статтях [18, 21].

### **3.2. Визначення хронічної токсичності препарату «Бендамін» на лабораторних тваринах**

Визначення хронічної токсичності препарату «Бендамін» проведено на білих щурах – добре вивченому виді лабораторних тварин, що узгоджується з вимогами проведення доклінічних досліджень лікарських засобів згідно з «Доклінічним дослідженням ветеринарних лікарських засобів» та «Методическими указаниями по токсикологической оценке

химических веществ и фармакологических препаратов, применяемых в ветеринарии», з використанням шляху введення препарату, який передбачається застосовувати в клінічній практиці ветеринарної медицини. Було сформовано 4 дослідні групи білих щурів 2–3-місячного віку, масою 170–185 г. Перша дослідна група слугувала контролем. Іншим дослідним групам задавали препарат «Бендамін» відповідно у терапевтичній, 5-кратній та 10-кратній дозах. Упродовж усього досліді проводили спостереження за клінічним станом лабораторних щурів. Метою визначення хронічної токсичності препарату «Бендамін» є виявлення токсичної дії препарату у випадках його довготривалого введення в організм дослідних тварин.

Згідно з проведеними дослідженнями хронічної токсичності новоствореного кардіопрепарату встановлено, що від задавання білим щурам препарату у терапевтичній дозі, а також у 5-кратній та 10-кратній терапевтичній дозі видимих клінічних ознак інтоксикації препаратом не спостерігалось. Значущих порушень зовнішнього вигляду, загального стану, поведінкових реакцій також не виявлялося. Весь період досліді (30 діб) піддослідні тварини зберігали апетит. Упродовж періоду досліджень з визначення хронічної токсичності препарату «Бендамін» вірогідних змін у поведінці дослідних тварин не спостерігали (табл. 3.5), а характерні поведінкові реакції відображали нормальний функціональний стан центральної нервової системи. Варто звернути увагу на незначне пригнічення стану організму щурів дослідної групи, які одержували 10-кратну дозу препарату.

Дослідження емоційно-поведінкових реакцій лабораторних тварин після введення препарату «Бендамін» протягом 30 діб у терапевтичній та в 5 разів більшій за терапевтичну дозу не показало істотного впливу на нервову систему. За цих умов виявлена тенденція до пригнічення у тварин, яким задавали препарат «Бендамін» в дозі, у 10 разів більшій за терапевтичну, що характеризувалося зменшенням горизонтальної (кількості пересічених квадратів) та вертикальної рухової активності (число підйомів на задні

кінцівки), грумінгу (кількості умивань). За цих умов дослідна (кількість заглядань тварин у нірки) та емоційна (кількість дефекацій та уринацій) активність не відрізнялися як від тварин всіх дослідних груп (Д<sub>1</sub>, Д<sub>2</sub>, та Д<sub>3</sub>), так і контрольної групи.

Таблиця 3.5

**Показники фізіологічного стану і активності білих щурів за 30-добового введення препарату «Бендамін» (M±m, n=6)**

Показники	Група тварин / препарат у дозі			
	К (контроль)	Д <sub>1</sub> (терапевтична)	Д <sub>2</sub> (5-кратна)	Д <sub>3</sub> (10-кратна)
Кількість пересічень	13,5±1,57	13,2±1,57	12,67±1,33	11,3±1,08
Кількість стійок	1,83±0,60	2,0±0,51	1,5±0,43	1,0±0,37
Кількість заглядань в нірки	4,17±0,83	4,0±0,93	3,83±0,70	4,0±0,68
Кількість умивань (грумінг)	2,33±0,42	2,5±0,43	2,16±0,31	1,66±0,67
Кількість дефекацій	2,33±0,42	2,17±0,31	2,0±0,45	2,17±0,40
Кількість уринацій	1,5±0,43	1,16±0,31	1,33±0,21	1,67±0,42

Одним із інтегральних показників, що відображає рівень метаболічних процесів в організмі тварин за їх інтоксикації є зміна маси тіла та окремих внутрішніх органів. Саме тому важливим за вивчення хронічної токсичності препарату «Бендамін» є визначення маси тіла та коефіцієнтів маси окремих



внутрішніх органів. У таблиці 3.6. наведені дані маси тіла та коефіцієнти маси окремих внутрішніх органів щурів на 31-у добу досліду за вивчення хронічної токсичності препарату «Бендамін». Встановлено, що введення препарату в 10-кратній дозі спричинило зменшення маси тіла білих щурів на 5 % порівняно з контрольною групою. За цих умов нами відзначено, що у щурів групи Д<sub>1</sub> і Д<sub>2</sub> маса тіла мала тенденцію до незначного зростання.

Таблиця 3.6

**Маса тіла та коефіцієнти маси окремих внутрішніх органів щурів  
на 31-у добу досліду за вивчення хронічної токсичності препарату  
«Бендамін» (M±m, n=6)**

Внутрішні органи	Групи тварин			
	Контрольна група	Дослідні		
		Д <sub>1</sub>	Д <sub>2</sub>	Д <sub>3</sub>
Маса тіла, г	191,11±1,25	194,9±4,12	192,5±5,15	180,9±2,48**
Печінка	36,2±1,70	36,5±2,32	37,0±1,44	43,9±2,10*
Нирка права	3,11±0,23	3,29±0,12	3,17±0,33	3,01±0,13
Нирка ліва	3,14±0,18	3,35±0,06	3,24±0,40	3,08±0,13
Селезінка	3,85±0,32	3,88±0,14	3,94±0,56	4,22±0,47*
Серце	4,52±0,39	4,54±0,35	4,31±0,72	3,94±0,21
Легені	10,02±1,56	9,90±1,05	9,27±0,91	9,50±0,75

*Примітки:* в цій і наступних таблицях ступінь вірогідності порівняно з даними контрольною групи: \* – P<0,05; \*\* – P<0,01; \*\*\* – P<0,001

При дослідженні відносних вагових коефіцієнтів маси внутрішніх

органів встановлено, що введення препарату «Бендамін» у 10-кратній дозі призвело до вірогідної зміни відносної маси печінки, селезінки, ( $43,9 \pm 2,10$ ;  $4,22 \pm 0,47$ ) проти відповідних контрольних значень ( $36,2 \pm 1,70$ ;  $3,85 \pm 0,32$ ).

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 Д<sub>3</sub> на 12,8 % стосовно контрольної групи. Зниження маси легень відбувалося після введення препарату у 5- та 10-кратних дозах щодо терапевтичної відповідно до  $9,27 \pm 0,91$  і  $9,50 \pm 0,75$ .

Відомо, що тривалість тіопенталового сну у тварин залежить від здатності мікосомальних ензимів печінки шляхом глюкуронізації нейтралізувати тіопентал. Зазвичай у клінічно здорових щурів, за нормального функціонального стану печінки сон триває 25–30 хв. Тривалість сну тварин відраховували з моменту приймання ними бокового положення до перших спроб змінити його і виражали в хвиликах.

*Таблиця 3.7*

**Результати проведення функціональних проб ( $M \pm m$ ,  $n=5$ )**

Група тварин	Тіопенталова проба	Проба з плаванням
	Середній час сну, хв.	Середній час плавання, хв
контрольна	$28,7 \pm 1,66$	$12,58 \pm 1,45$
Д <sub>1</sub>	$29,4 \pm 1,88$	$12,87 \pm 1,57$
Д <sub>2</sub>	$30,7 \pm 0,65$	$11,69 \pm 1,72$
Д <sub>3</sub>	$32,3 \pm 1,58^*$	$9,01 \pm 1,32^*$

Встановлено, що у щурів контрольної групи середній час сну становив  $28,7 \pm 1,66$  хв. 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 (табл. 3.7).

Препарат «Бендамін» у терапевтичній та 5-кратній дозах не впливав на результати функціональних проб, на що вказує середній час сну у щурів  $D_2$  і  $D_3$   $29,4 \pm 1,88$  і  $30,7 \pm 0,65$  хв та середній час плавання –  $12,87 \pm 1,57$  і  $11,69 \pm 1,72$  хв.

Отже, препарат «Бендамін» після введення в терапевтичній та 5-кратній дозі протягом 30 діб суттєво не впливає на функціональний стан внутрішніх органів дослідних тварин.

За дослідження гематологічних показників у всіх тварин, яким вводили препарат «Бендамін», відзначалась тенденція до підвищення, порівняно з контрольною, рівня гемоглобіну крові та середнього вмісту гемоглобіну в еритроциті, а саме: у тварин групи  $D_1$  на 10,3 і 4,7 %, групи  $D_2$  – на 5,1 і 4,1 % (табл. 3.8).

Після задавання шурам препарату в 10-кратній терапевтичній дозі рівень гемоглобіну у крові щурів дослідної групи  $D_3$  знижувався і відповідно становив  $110,4 \pm 3,2$  г/л, середній вміст гемоглобіну в еритроциті знизився на 6,5 % щодо контрольної групи щурів. Кількість еритроцитів у крові дослідних груп  $D_1$  і  $D_2$  зростала на 5,2 і 1 %, тимчасом як у дослідної групи  $D_3$  знижувалася на 4,1 % щодо показників контрольної групи. Середній об'єм еритроцитів був найнижчим у щурів дослідних групи  $D_1$  і  $D_3$ . У дослідної групи  $D_2$  середній об'єм еритроцитів був наближений до показника контрольної групи щурів.

Внутрішньшлункове введення препарату «Бендамін» тваринам групи  $D_1$  упродовж 30 діб призвело до збільшення показника гематокриту до

33,10±1,50 %, тимчасом як у контрольній групі даний показник становив 32,72±3,21 %. Найнижчим показник гематокриту був у дослідній групі Д<sub>3</sub>, де відповідно він становив 29,71±2,53 %.

Таблиця 3.8

**Морфологічні показники крові білих щурів на 31-у добу досліду за вивчення хронічної токсичності препарату «Бендамін» (M±m, n=6)**

Показники	Групи тварин			
	Контрольна	Д <sub>1</sub>	Д <sub>2</sub>	Д <sub>3</sub>
Еритроцити, Т/л	7,27±0,58	7,65±0,74	7,33±0,95	6,97±0,35
Гемоглобін, г/л	122,8±3,4	135,5±2,2**	129,1±2,1	110,4±3,2**
Гематокрит, %	32,72±3,21	33,10±1,50	32,84±3,11	29,71±2,53
Середній вміст гемоглобіну в еритроциті, пг	16,9±0,85	17,7±0,33	17,6±0,70	15,8±0,62
Середній об'єм еритроцитів, мкм <sup>3</sup>	45,0±0,54	43,3±0,57*	44,8±0,41	42,6±0,80*
Середня концентрація гемоглобіну в еритроцитах, г/100 мл	37,5±0,41	40,9±0,64	39,3±0,68	37,2±0,71

Після введення кардіопрепарату «Бендамін» у терапевтичній дозі, 5-кратній і 10-кратній дозі кількість лейкоцитів у крові щурів дослідних груп Д<sub>1</sub>, Д<sub>2</sub> і Д<sub>3</sub> зростала відповідно на 4,5, 26,9 і 59,7 % щодо показників контрольної групи. Кількість тромбоцитів у крові зростала тільки у дослідній групі Д<sub>1</sub>, де відповідно вона становила 553,0±75,03 Г/л, тимчасом як у контрольній групі даний показник становив 499,5±67,4 Г/л.

Кількість лімфоцитів у крові щурів дослідних груп збільшувалась стосовно введеної дози препарату. Так, у крові дослідної групи Д<sub>1</sub> кількість

лімфоцитів зросла на 1,7 %, у крові дослідної групи Д<sub>2</sub> – на 4,1 % та у дослідної групи Д<sub>3</sub> – на 10 % щодо контрольної групи (табл. 3.9).

У лейкограмі крові щурів мало місце зниження відносної кількості моноцитів до 1,90±0,49 % у крові дослідної групи Д<sub>3</sub>, до 2,12±0,25% у крові дослідної групи Д<sub>2</sub> та до 2,50±0,50 % у крові дослідної групи Д<sub>1</sub>.

У лейкограмі також зареєстровано незначне зменшення кількості паличкоядерних і сегментоядерних нейтрофілів у крові щурів дослідних груп Д<sub>1</sub> і Д<sub>2</sub>. Найнижчими дані показники були у щурів дослідної групи Д<sub>3</sub>, яким згодували препарат «Бендамін» у дозі, в 10 разів більшій за терапевтичну, де щодо контрольної групи вона знизилася на 1,4 і 2,9 %.

*Таблиця 3.9*

**Лейкограма у білих щурів на 31-у добу досліду за вивчення хронічної токсичності препарату «Бендамін» (M±m, n=6)**

Показники	Групи тварин			
	Контрольна	Д <sub>1</sub>	Д <sub>2</sub>	Д <sub>3</sub>
Лейкоцити, Г/л	7,28±1,13	7,61±1,65	9,24±2,10	11,63±1,10**
Тромбоцити, Г/л	499,5±67,4	553,0±75,0	489,8±97,1	497,0±62,4
Лімфоцити, %	61,46±1,93	62,50±2,22	64,00±3,05	67,60±1,33*
Моноцити, %	2,60±0,41	2,50±0,50	2,12±0,25	1,90±0,49
Еозинофіли, %	2,50±0,50	2,00±0,57	1,67±0,66	1,40±0,25*
Базофіли, %	1,97±0,26	1,83±0,16	1,93±0,22	1,91±0,24
Нейтрофіли (сегментоядерні), %	25,30±2,67	25,51±1,64	25,00±2,00	22,40±1,17
Нейтрофіли (паличкоядерні), %	6,17±1,74	5,66±0,90	5,28±1,35	4,79±1,50

Відсоток еозинофілів і базофілів був найнижчим у дослідної групи Д<sub>3</sub>, де відповідно він становив  $1,40 \pm 0,25$  і  $1,91 \pm 0,24$  %, тимчасом як у контрольної групи щурів він був значно більшим і коливався у межах  $2,50 \pm 0,50$  і  $1,97 \pm 0,26$  %.

Крім цього, встановлено незначне підвищення показників неспецифічної ланки імунної системи білих щурів, а саме: фагоцитарної активності нейтрофілів та фагоцитарного індексу (табл. 3.10).

Встановлено, що найвищою фагоцитарна активність нейтрофілів була у крові дослідної групи Д<sub>3</sub>, де порівняно з контрольною групою вона зросла на 2,43 %. Аналогічні зміни виявили і після дослідження фагоцитарного індексу, який був вищим у крові дослідної групи Д<sub>1</sub> і Д<sub>3</sub> на 2,1 і 21 %, тимчасом як у крові щурів дослідної групи Д<sub>2</sub> даний показник був нижчим на 7,6 % відносно контрольної групи.

*Таблиця 3.10*

**Показники неспецифічного імунітету у білих щурів на 31-у добу досліду за вивчення хронічної токсичності препарату «Бендамін» ( $M \pm m$ ,  $n=6$ )**

Показники	Групи тварин			
	Контрольна	Д <sub>1</sub>	Д <sub>2</sub>	Д <sub>3</sub>
ФАН, %	$20,20 \pm 1,01$	$21,87 \pm 0,57$	$23,35 \pm 1,33^*$	$22,63 \pm 0,51^*$
ФІ, м.т./нейтрофіл	$10,28 \pm 0,58$	$10,50 \pm 1,10$	$9,5 \pm 0,17$	$12,45 \pm 1,44$

Результати біохімічних досліджень сироватки крові щурів на 30 добу введення препарату «Бендамін» у різних дозах наведені в табл. 3.11. Встановлено, що за терапевтичної дози препарату відхилень у показниках крові, які характеризують функціональний стан печінки, не було.

За введення дослідного препарату у 5-кратній та 10-кратній дозі встановлено у щурів дослідної групи Д<sub>2</sub> і Д<sub>3</sub> підвищення активності аланін-

амінотрансферази на 12,7 і 31,6 % щодо контрольної групи щурів. Аналогічні зміни встановлені і за визначення активності аспартат-амінотрансферази у сироватці крові, яка у дослідній групі Д<sub>2</sub> збільшилася на 3,9 %, а дослідній групі Д<sub>3</sub> на 7,4 % щодо щурів контрольної групи. У сироватці крові дослідних щурів встановлено підвищення активності лужної фосфатази на 11 % (Д<sub>1</sub>), 25 % (Д<sub>2</sub>) та на 54 % (Д<sub>3</sub>) відповідно.

Таблиця 3.11

**Біохімічні показники крові білих щурів на 31-у добу досліду за вивчення хронічної токсичності препарату «Бендамін» (M±m, n=6)**

Показники	Групи тварин			
	К (контроль)	Д <sub>1</sub>	Д <sub>2</sub>	Д <sub>3</sub>
АлАТ, Од/л	53,4±2,45	54,2±3,16	60,2±4,10	70,3±3,34**
АсАТ, Од/л	173,4±3,85	178,2±5,01	180,1±3,50	186,2±4,24*
ЛФ, мккат/л	1,80±0,30	2,00±0,42	2,25±0,25*	2,77±0,42*
Креатинін, мкмоль/л	74,07±2,66	67,4±2,11*	70,16±2,85	86,6±3,14*
Сечовина, ммоль/л	5,65±0,20	5,70±0,32	5,76±0,26	4,89±0,47
Протеїн загальний, г/л	66,65±2,70	69,36±3,55	66,91±4,10	61,32±4,02
Альбуміни, г/л	26,30±1,82	31,00±3,64	25,04±3,36	18,95±3,11*
Глобуліни, г/л	40,35±3,61	38,36±4,85	41,87±5,20	42,37±5,31

Протеїнсинтезувальна та дезінтоксикаційна функції печінки у тварин дослідних груп суттєвих змін не зазнавали, а показники, що їх характеризують, мали тенденцію до незначного зростання. Так, рівень загального протеїну у сироватці крові дослідній групі Д<sub>1</sub> зріс на 4 %, а концентрація сечовини відповідно зросла на 1 % щодо контрольної групи.

Лише у дослідної групи Д<sub>3</sub> встановлено пригнічення протеїнсинтезувальної та дезінтоксикаційної функції печінки, на що вказує зниження рівня загального протеїну у сироватці крові до  $61,32 \pm 4,02$  г/л проти  $66,65 \pm 2,70$  г/л у контролі та концентрації сечовини до  $4,89 \pm 0,47$  ммоль/л проти  $5,65 \pm 0,20$  ммоль/л у контрольній групі.

Після дослідження протеїнових фракцій у сироватці крові щурів дослідних груп встановлено, що рівень альбумінів у щурів дослідної групи Д<sub>1</sub> зріс на 17,9 %, тимчасом як у дослідної групи Д<sub>3</sub> знизився на 17,9 %. Рівень глобулінів у крові щурів дослідної групи Д<sub>1</sub>, яким вводили препарат «Бендамін» у терапевтичній дозі, знизився на 5 %, тимчасом як у щурів дослідних груп Д<sub>2</sub> і Д<sub>3</sub> рівень глобулінів зріс на 4 і 5 % відносно показників контрольної групи.

Вірогідне ( $P < 0,001$ ) зростання у сироватці крові щурів дослідної групи Д<sub>3</sub> рівня креатиніну  $86,6 \pm 3,14$  мкмоль/л та зниження концентрації сечовини до  $4,89 \pm 0,47$  ммоль/л на 20,5 % вказує на наявні системні порушення в роботі не тільки печінки, а й нирок.

Таким чином, підсумовуючи результати клінічних, морфологічних, біохімічних та показників неспецифічного імунітету, можна стверджувати, що введення піддослідним тваринам препарату «Бендамін» у терапевтичній і 5-кратній дозах впродовж 30 діб не викликає видимих клінічних ознак інтоксикації, а досліджувані гематологічні і біохімічні показники не виходять за межі показників тварин контрольної групи.

Після проведення патологоанатомічного розтину у трупів щурів контрольної та дослідних груп зовнішніх пошкоджень не виявлено, шерстний покрив рівномірний, шерсть гладка, блискуча, добре утримується у волосяних цибулинах, природні отвори закриті без виділень.

При внутрішньому огляді встановлено: розміщення органів грудної та черевної порожнин анатомічно правильне. Очеревина гладка, блискуча, волога, без нашарувань. Уміст у грудній та черевній порожнинах – незначний, прозорий, водянистої консистенції. Легені блідо-рожевого кольору, пухкої



консистенції, розділені на долі, легенева та костальна плевра гладка, блискуча без нашарувань. Серце конусовидної форми, перикард прозорий без нашарувань, міокард – пружної консистенції, однорідно забарвлений червоного кольору. Шлунок, тонкі кишки помірно заповнені кормовими масами, товсті кишки – з сформованими каловими масами, слизова оболонка блідо-рожева, блискуча, волога, без нашарувань. Печінка темно-червоного кольору, капсула гладка, краї гострі, із характерною структурою на розрізі, пружної консистенції, у щурів які отримували 10-кратну терапевтичну дозу препарату Бендамін, відзначали наявність поодиноких вогнищ світло-коричневого кольору із згладженим рисунком паренхіми на розрізі.

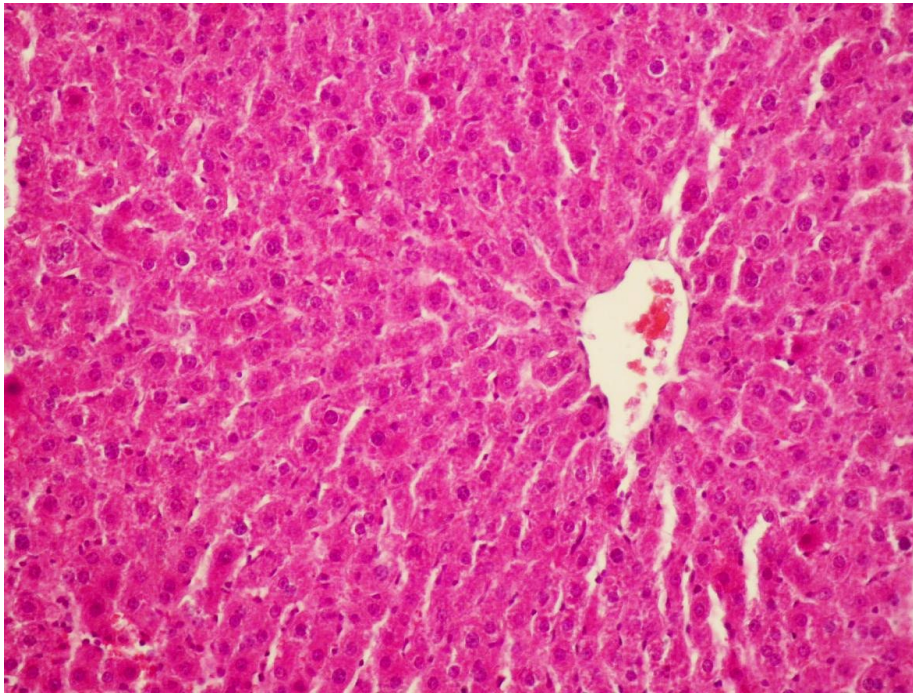


Рис. 3.1. Гістологічна структура печінки щура контрольної групи. Гепатоцити радіально розміщені. Гематоксилін та еозин. Ок. 10, об. 20

Нирки бобовидної форми, темно-червоного кольору, краї розрізу сходяться, границя між кірковою і мозковою зонами збережена, капсула знімається легко, в окремих щурів, які отримували 10-кратну терапевтичну дозу препарату Бендамін, спостерігали незначне збільшення органу із неоднорідним забарвленням підкапсульної поверхні органу. Селезінка

темно-вишневого кольору, краї гострі, на розрізі структура збережена, зіскребок незначний або помірний в різних особин. Сечовий міхур помірно наповнений сечею, стінка не потовщена, слизова оболонка блідо-рожева, без нашарувань.

При гістологічному дослідженні структура печінки усіх досліджуваних груп щурів збережена і представлена часточковою будовою, з радіальним розміщенням печінкових балок навколо центральної вени, зона триад без структурних особливостей, судини органу спустошені або помірно наповнені (рис. 3.1). Гепатоцити полігональної форми, цитоплазма однорідна, добре забарвлена, ядра округлої форми, чітко контуровані (рис. 3.2).

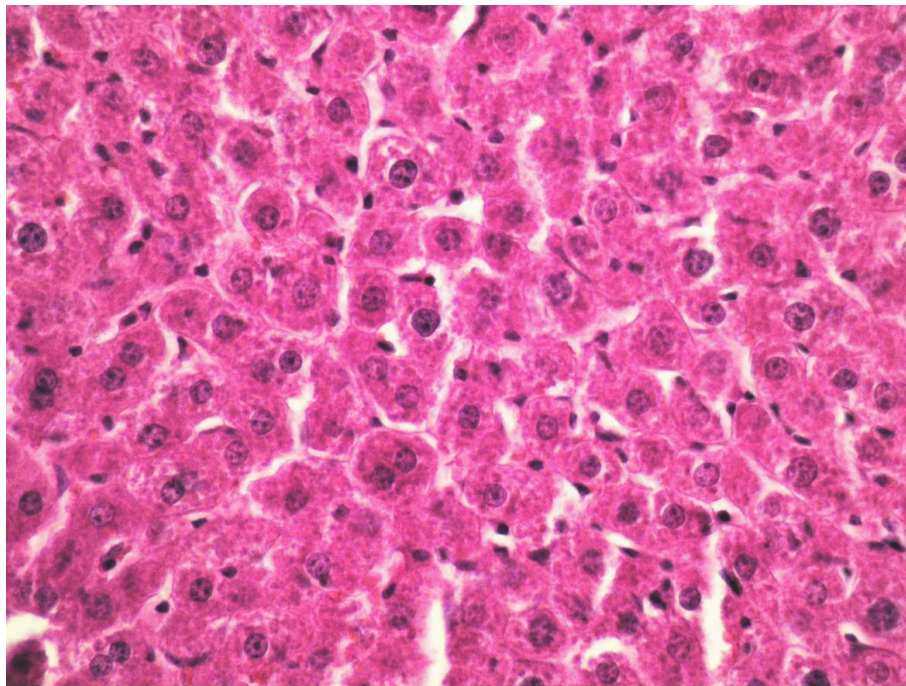


Рис. 3.2. Печінка щура контрольної групи. Гепатоцити полігональної форми, цитоплазма однорідна, ядра збережені. Гематоксилін та еозин. Ок. 10, об. 40

У щурів другої дослідної групи, яким задавали 5-кратну дозу препарату спостерігали помірне розширення внутрішньо часточкових капілярів та просвіту вен, зернисту дистрофію гепатоцитів у центролобулярній частині часточки.

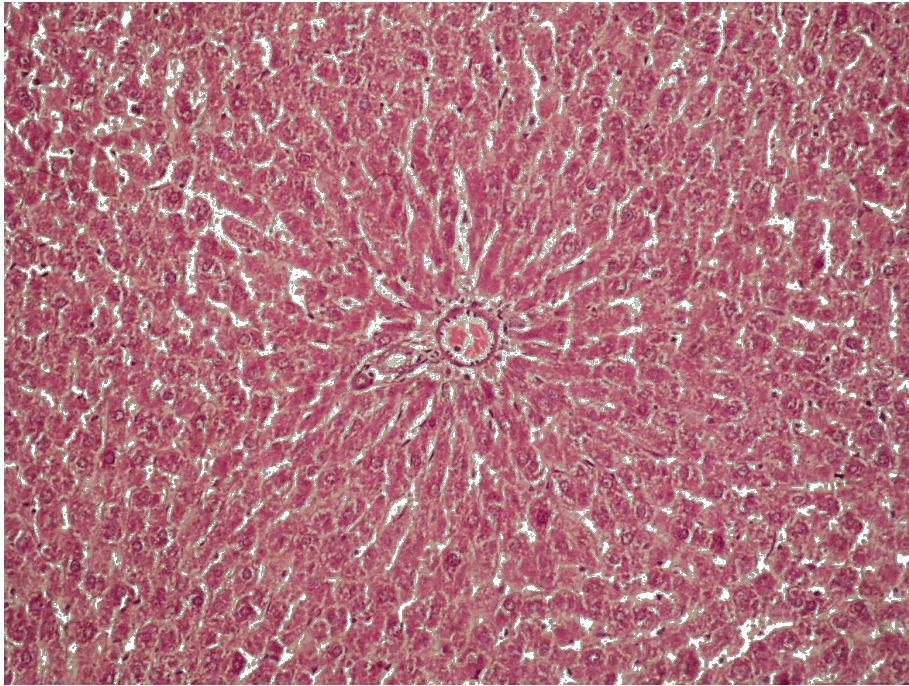


Рис. 3.3. Гістологічна структура печінки щура II дослідної групи. Тріада. Помірне розширення вени. Гематоксилін та еозин. Ок. 10, об. 10

У щурів III дослідної групи, які отримували 10-кратну терапевтичну дозу препарату Бендамін, частіше виявляли дисконкомплексацію пластинчастої будови печінкових часточок. Гепатоцити розміщувалися не упорядковано, синусоїдні капіляри розширені. По всій площі часточок спостерігали наявність гепатоцитів з неоднорідною забарвленістю цитоплазми та зернистістю. Частіше траплялись гепатоцити з просвітленою цитоплазмою. Серед них проглядались клітини з лізованими та пікнотичними ядрами і розмитими контурами клітин. У ділянці триад спостерігали поодинокі скупчення круглоклітинних елементів. Виявлені зміни вказують на розвиток білкової дистрофії та некробіотичні процеси (3.4–3.6).

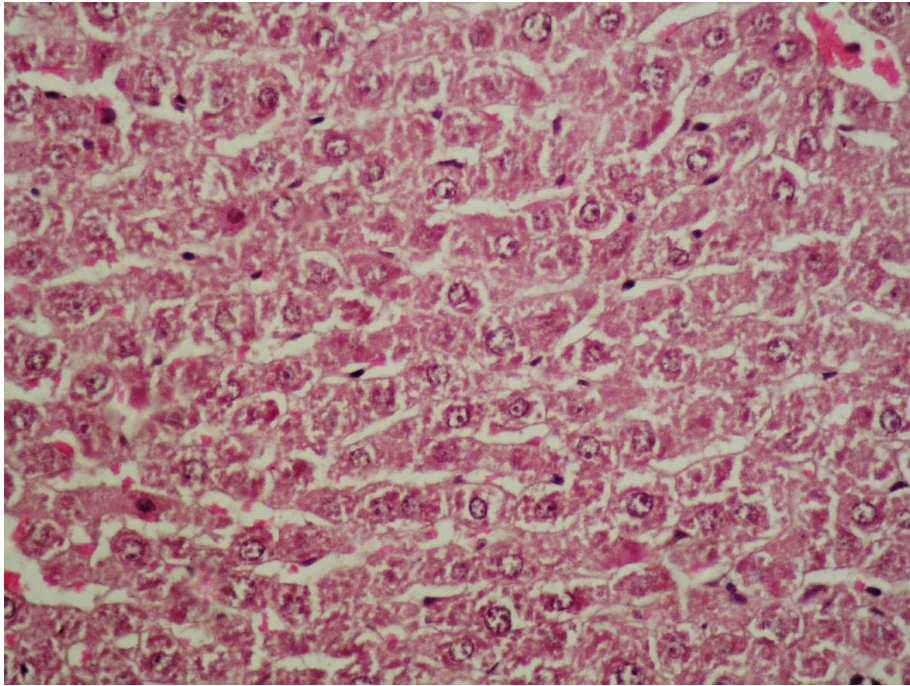


Рис. 3.4. Печінка щура III дослідної групи. Дислокація пластинчастої будови часточки. Синусоїдні капіляри розширені. Гематоксилін та еозин. Ок. 10, об. 20

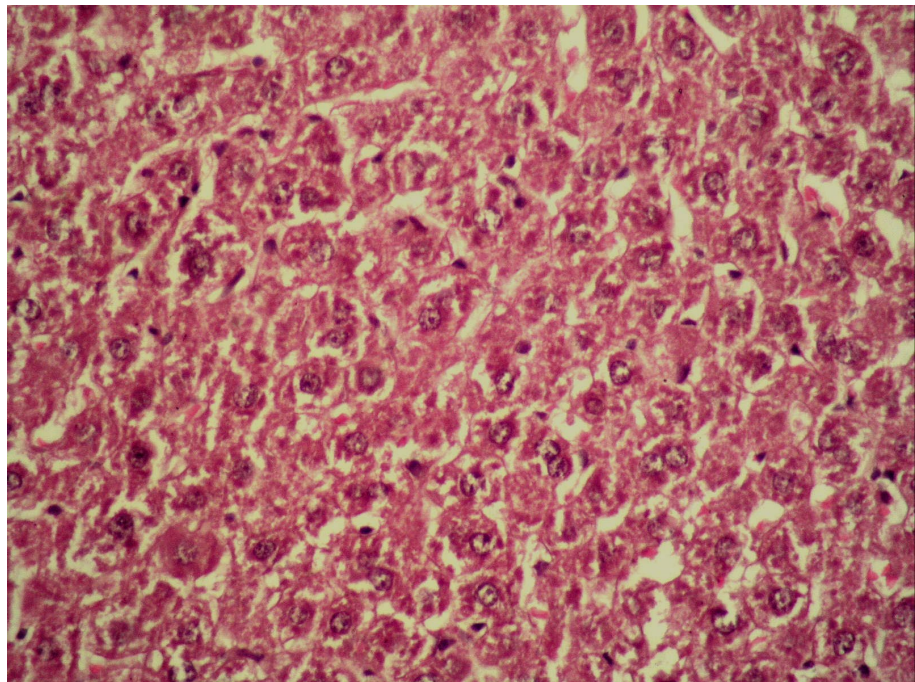


Рис. 3.5. Печінка щура III дослідної групи. Цитоплазма гепатоцитів зерниста, неоднорідно зафарбована, спустошена, окремі ядра гіпертрофовані. Гематоксилін та еозин. Ок. 10, об. 20

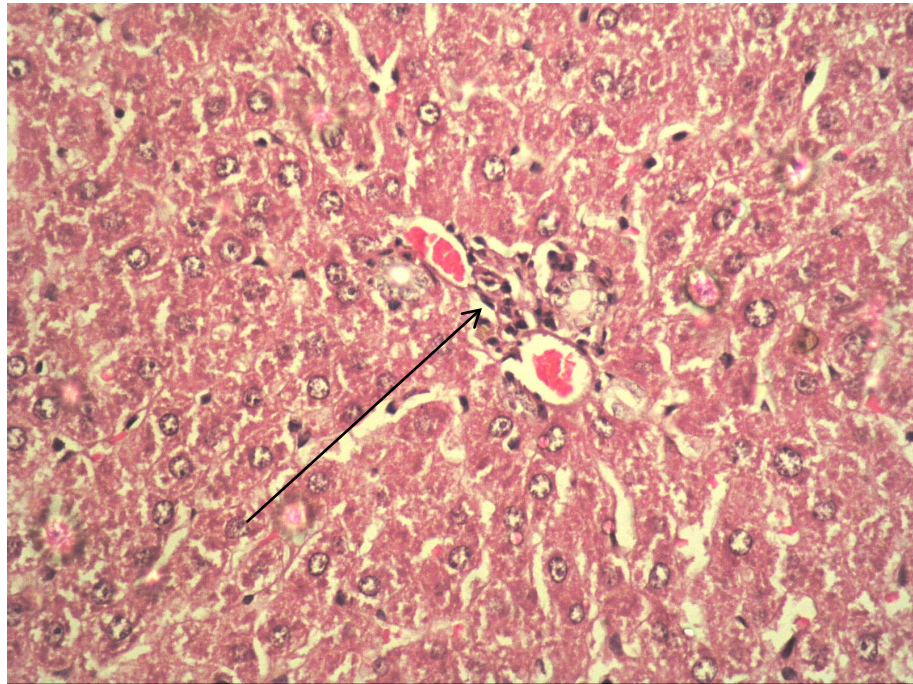


Рис. 3.6. Печінка щура III дослідної групи. Незначна клітинна інфільтрація в ділянці печінкової триади. Гематоксилін та еозин. Ок. 10, об. 20

Гістологічна структура нирок щурів усіх досліджуваних груп збережена. У щурів I та II дослідних груп змін не виявлено (табл. 3.7–3.9).

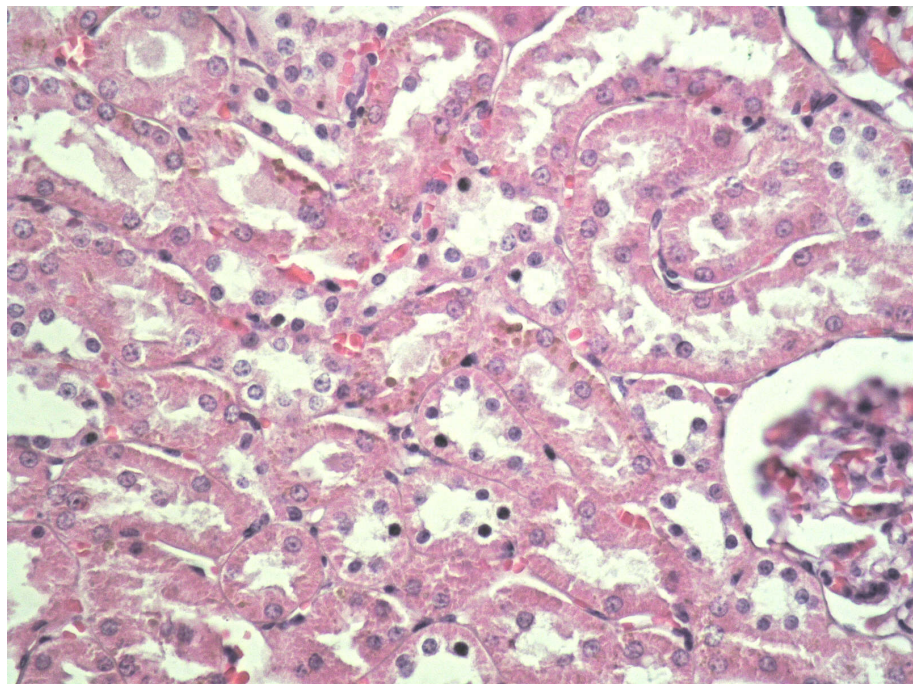


Рис. 3.7. Звивисті ниркові каналці щура контрольної групи. Гематоксилін та еозин. Ок. 10, об. 20

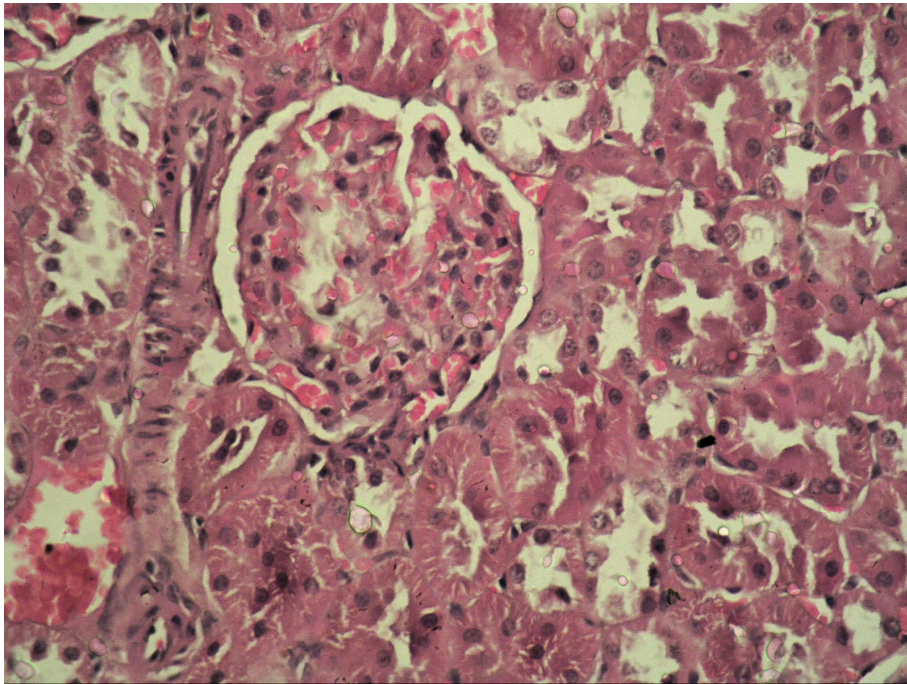


Рис. 3.8. Нирковий клубочок та звивисті каналні щура I дослідної групи. Гематоксилін та еозин. Ок. 10, об. 40

У нирках щурів, яким застосовували 10-кратну терапевтичну дозу препарату «Бендамін» упродовж 30 діб, виявляли вогнищеву зернисту білкову дистрофію епітелію звивистих ниркових каналців зі звуженням їх просвіту. Ядра окремих нефроепітеліоцитів збільшені, окремі з ознаками каріопікнозу, каріорексису. Капілярна сітка окремих ниркових клубочків ущільнена, просвіт між капсулою Шумлянського-Боумена збільшений, вміст відсутній (рис. 3.7–3.11).

Міокард щурів контрольної та I і II дослідних групи представлений пучками м'язових волокон із збереженою поперечною посмугованістю, ядра кардіоміоцитів чіткі, розміщені в центрі клітини (рис. 3.13) . У міжм'язовому просвіті спостерігалось помірне скупчення трансудату (рис. 3.14). У міокарді щурів III дослідної групи спостерігали вогнища розволокнення, потовщення, фрагментації м'язових волокон, втрату поперечної і повздожньої посмугованості.

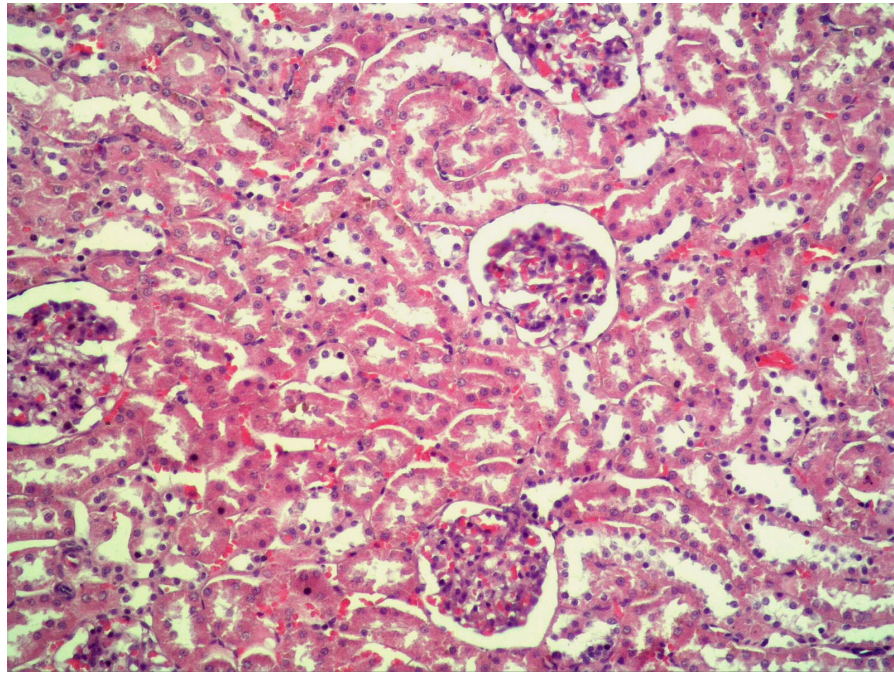


Рис. 3.9. Гістологічна структура нирки щура II дослідної групи. Гематоксилін та еозин. Ок. 10, об. 10

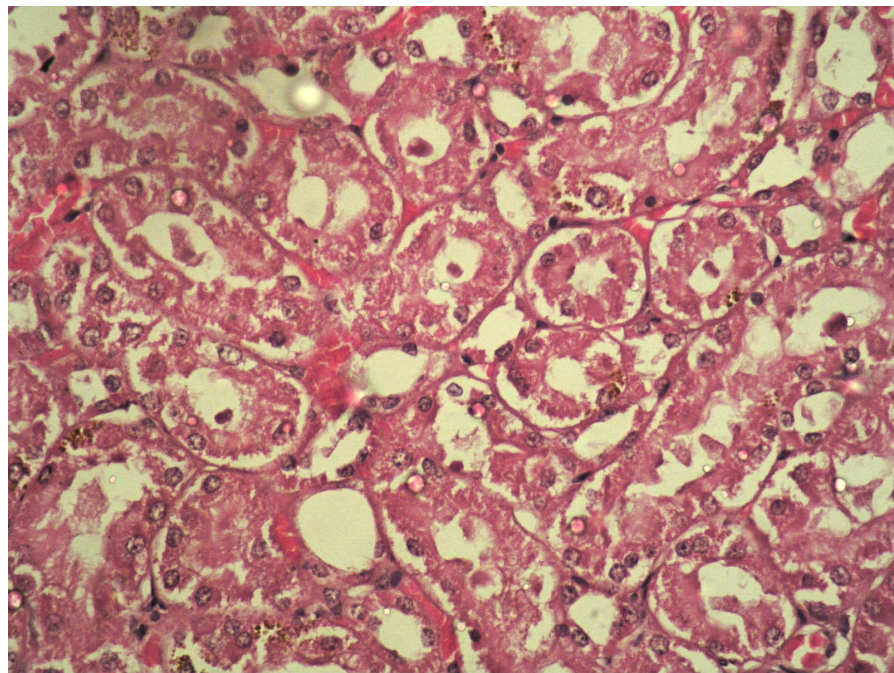


Рис. 3.10. Нирка щура III дослідної групи. Зерниста дистрофія епітелію звивистих ниркових каналців. Гематоксилін та еозин. Ок. 10, об. 20

Саркоплазма місцями містила ацидофільну зернистість, ядра в переважній більшості збережені, деякі набрякли з низьким вмістом

хроматину, міжм'язовий просвіт помірно розширений, просякнутий слабооксифільним трансудатом, що вказувало на розвиток помірного набряку та дистрофічних процесів в органі (рис. 3.12–3.16).

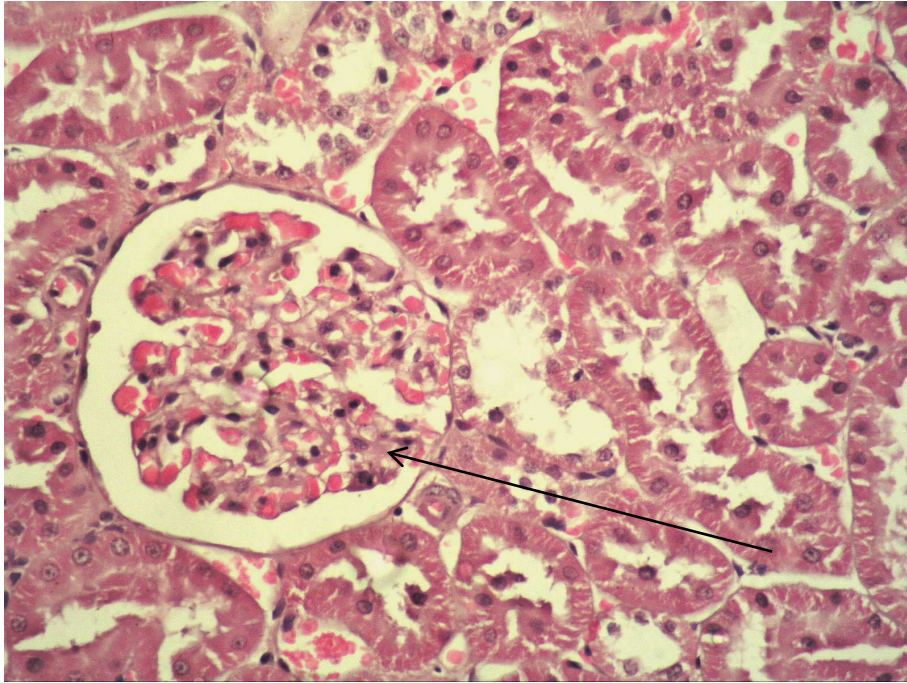


Рис. 3.11. Нирка щура III дослідної групи. Ущільнення капілярної сітки ниркового клубочка. Ок. 10, об. 40

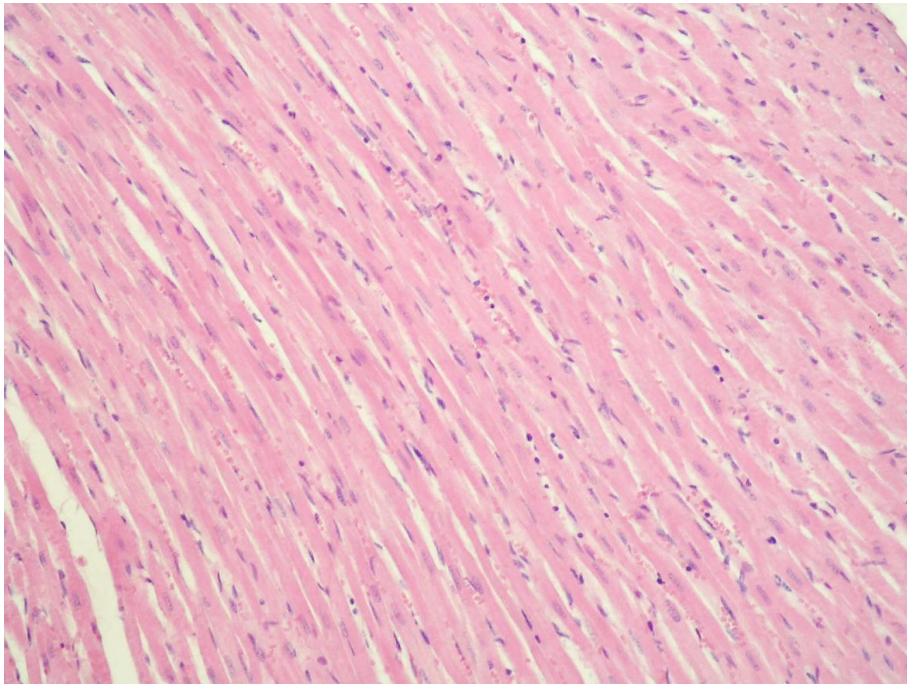


Рис. 3.12. Гістологічна структура міокарда щура контрольної групи. Гематоксилін та еозин. Ок. 10, об. 10



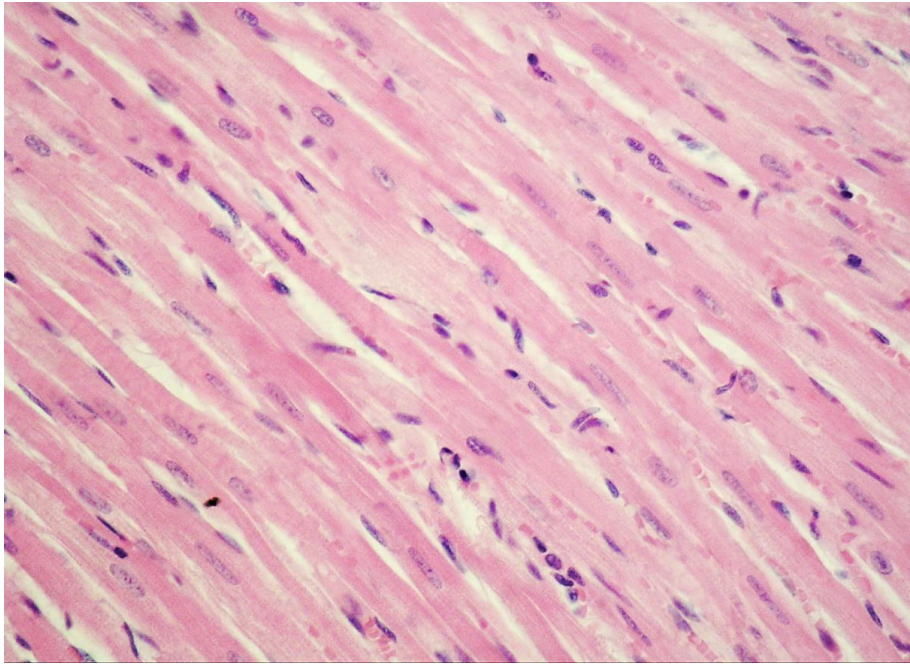


Рис. 3.13. Міокард щура контрольної групи. Саркоплазма кардіоміоцитів однорідна, ядра збережені чітко оконтуровані. Гематоксилін та еозин. Ок. 10, об. 20

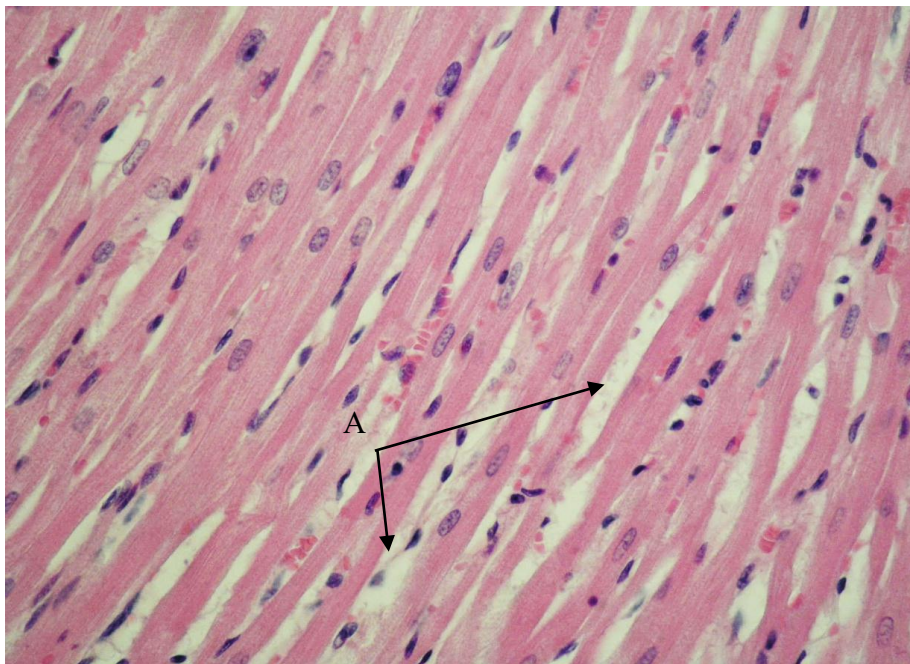


Рис. 3.14. Гістологічна структура міокарда щура I дослідної групи. А- помірний між'язовий набряк; Гематоксилін та еозин. Ок. 10, об. 20

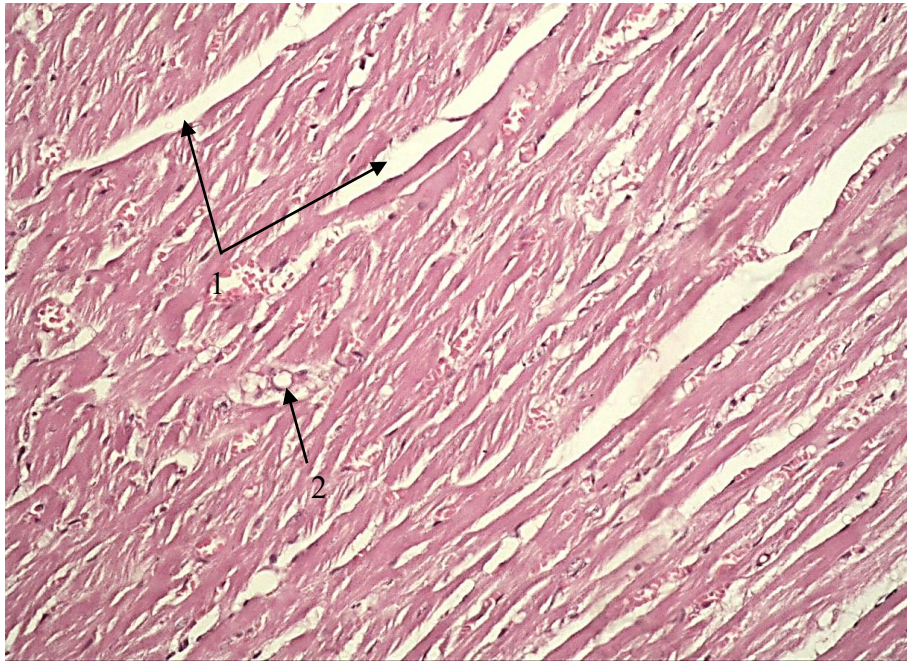


Рис. 3.15. Міокард щура III дослідної групи. Розпушення сполучнотканинних волокон, потовщення м'язових волокон. Периваскулярний набряк. Гематоксилін та еозин. Ок. 10, об. 10

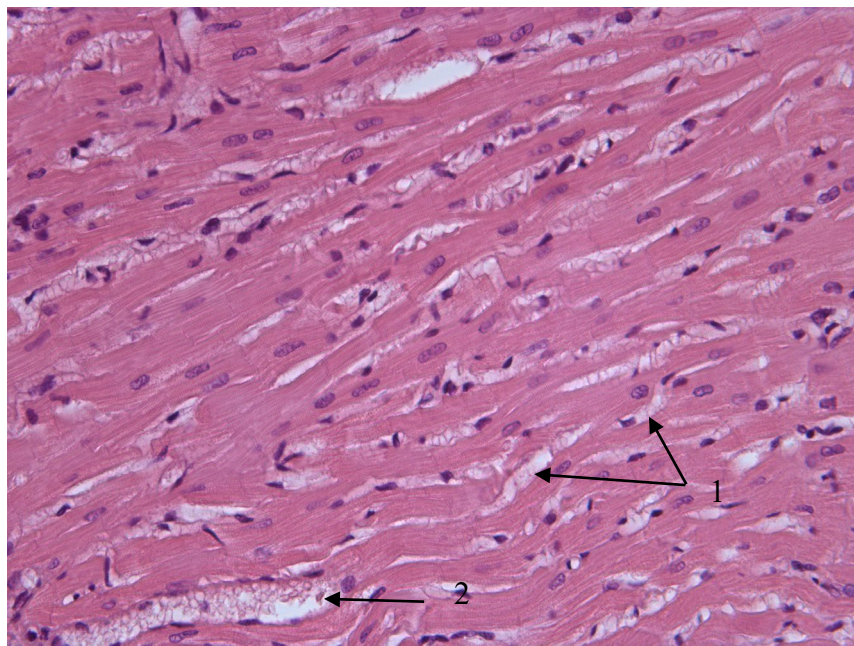


Рис. 3.16. Міокард щура III дослідної групи. Прояккання міжм'язових волокон трансудатом. Гіперемія. Гематоксилін та еозин. Ок. 10, об. 40

Отже, за внутрішлункового застосування щурам препарату «Бендамін» упродовж 30 діб макроскопічна та мікроскопічна структура досліджуваних

внутрішніх органів збережена у всіх групах тварин. У II дослідній групі виявлені помірні гістоструктурні зміни в печінці і нирках, які мали зворотній характер. 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 носять у більшості випадків зворотній характер і є наслідком компенсаторної реакції з боку макроорганізму на введення підвищеної дози досліджуваного препарату.

Результати досліджень опубліковані у таких статтях [18, 20, 342].

### **3.3 Ступінь кумуляції препарату «Бендамін» в організмі білих щурів**

Для визначення кумулятивних властивостей препарату «Бендамін», його вводили лабораторних тваринам, починаючи з дози 0,1 DL<sub>50</sub>, з послідовним збільшенням дози у 1,5 разу через кожні 4 доби. Під час досліду враховували загальний стан і загибель щурів. За умов дослідження властивостей препарату «Бендамін» в дозах щодо кумуляції загибелі дослідних тварин протягом досліду не виявлено.

Сумарна середня введена доза (DL<sub>50n</sub>) на одного щура протягом усього експерименту становила:

$$DL_{50n} = (500 \cdot 4) + (750 \cdot 4) + (1125 \cdot 4) + (1687,5 \cdot 4) + (2531,25 \cdot 4) + (3796,875 \cdot 4) = 41562,5 \text{ мг/кг.}$$

$$DL_{50n} = 2000 + 3000 + 4500 + 6750 + 10125 + 15187,5 = 41562,5 \text{ мг/кг.}$$

Згідно з формулою, коефіцієнт кумуляції (K<sub>кум</sub>) становить:

$$K_{кум} = 41562,5 : 5000 = 8,31 \text{ одиниць}$$

Отже, коефіцієнт кумуляції препарату «Бендамін» становив 8,31

одиниці, що вказувало на те, що препарат не проявляє кумулятивної дії.

Для виявлення здатності препарату «Бендамін» накопичуватися в органах та тканинах білих щурів проводили визначення їх масових коефіцієнтів внутрішніх органів. Як видно з даних, наведених у таблиці 3.12, при визначенні масових коефіцієнтів внутрішніх органів у тварин дослідної групи встановлено тенденцію до збільшення коефіцієнтів маси печінки та селезінки відповідно на 5,2 та 5,1 %. Масовий коефіцієнт серця тварин дослідної групи зріс на 5,7 %, а тимуса – на 7,6 % щодо контрольної групи.

*Таблиця 3.12*

**Коефіцієнти маси внутрішніх органів білих щурів з вивчення кумулятивних властивостей препарату «Бендамін» ( $M \pm m$ ,  $n=6$ )**

Внутрішні органи	Контроль	Дослід
Печінка	34,6±1,10	36,4±2,15
Серце	3,5±0,16	3,7±0,29
Селезінка	3,9±0,20	4,1±0,13
Легені	8,3±0,31	8,7±0,45
Нирка права	3,3±0,13	3,1±0,14
Нирка ліва	3,7±0,12	3,5 ±0,11
Тимус	2,25±0,23	2,42±0,7

Встановлено, що у щурів дослідної групи масовий коефіцієнт нирок незначно знизився відносно контрольної групи, де відповідно масовий коефіцієнт правої нирки становив 3,1±0,14, лівої нирки – 3,5±0,11, тимчасом як у контрольної групи дані показники становили 3,3±0,13 і 3,7±0,12.

Величина коефіцієнтів маси легень та тимусу на період досліджень коливалася у межах 8,7±0,45 і 2,42±0,7 проти контрольної групи 8,3±0,31 і

2,25±0,23.

Після дослідження морфологічних показників крові щурів на 24 добу досліду за вивчення кумулятивних властивостей препарату «Бендамін» встановлено зростання кількості еритроцитів до 6,13±0,27 Т/л, лейкоцитів до 8,42±0,54 Г/л та гемоглобіну до 132,4±2,44 г/л проти відповідних контрольних значень: 5,81±0,25 Т/л, 8,34±2,76 Г/л, 126,1±2,11 г/л (табл. 3.13).

*Таблиця 3.13*

**Морфологічні показники крові щурів на 24 добу досліду за вивчення кумулятивних властивостей препарату «Бендамін» (M±m, n=6)**

Показники	Групи тварин	
	Контрольна	Дослідна
Гемоглобін, г/л	126,1±2,11	132,4±2,44*
Еритроцити, Т/л	5,81±0,25	6,13±0,27
Лейкоцити, Г/л	8,34±2,76	8,42±0,54
Еозинофіли, %	2,14±0,14	1,04±0,31**
Нейтрофіли, %	25,2±1,61	26,1±1,40
Лімфоцити, %	69,6±1,95	71,1±1,48
Моноцити, %	3,06±0,32	1,76±0,23**

Після аналізу лейкоцитарного профілю у щурів на 24 добу досліду за вивчення кумулятивних властивостей препарату «Бендамін» встановлено зниження кількості еозинофілів та моноцитів відповідно на 1,1 та 1,3 % щодо показників контрольної групи. Кількість лімфоцитів у крові дослідної групи щурів зростає на 1,5 %, тимчасом як нейтрофілів – на 0,9 % порівняно з контрольною групою.

Встановлено, що тривале введення препарату «Бендамін» у зростаючих дозах впливало на деякі біохімічні показники сироватки крові дослідних тварин (табл. 3.14). При дослідженні рівня загального протеїну,

встановлено його незначне збільшення у крові дослідної групи щурів на 24 добу досліду на 5,2 % порівняно з контрольною групою. Активність амінотрансфераз у сироватці крові щурів дослідної групи на 24 добу досліду за вивчення кумулятивних властивостей препарату також зростала на 13 і 8 % щодо контрольної групи. Активність лужної фосфатази у сироватці крові дослідних щурів зросла до  $162,6 \pm 31,2$  Од/л, тимчасом як у контрольної групи щурів даний показник був дещо нижчим і відповідно становив  $158,5 \pm 25,4$  Од/л.

Таблиця 3.14

**Біохімічні показники крові щурів на 24 добу досліду за вивчення кумулятивних властивостей препарату «Бендамін» ( $M \pm m$ ,  $n=6$ )**

Показники	Групи тварин	
	Контрольна	Дослідна
Протеїн загальний, г/л	$68,45 \pm 1,77$	$72,05 \pm 2,32$
АлАТ, Од/л	$63,2 \pm 2,46$	$71,4 \pm 2,37^*$
АсАТ, Од/л	$161,1 \pm 3,66$	$174,3 \pm 4,58^*$
ЛФ, Од/л	$158,5 \pm 25,4$	$162,6 \pm 31,2$
Креатинін, мкмоль/л	$77,2 \pm 1,19$	$74,8 \pm 1,83$
Сечовина, ммоль/л	$6,58 \pm 0,41$	$6,64 \pm 0,25$
Білірубін загальний, мкмоль/л	$3,76 \pm 0,52$	$3,43 \pm 0,40$

Поряд зі зростання ензимів у сироватці крові щурів дослідної групи, також встановлено зниження рівня креатиніну та загального білірубину в їхній крові відповідно на 3,1 і 8,8 %.

Концентрація сечовини у крові щурів на 24 добу досліду за вивчення кумулятивних властивостей препарату «Бендамін» коливалася у межах  $6,64 \pm 0,25$  ммоль/л, проти контрольних величин  $6,58 \pm 0,41$  ммоль/л.

Отже, узагальнюючи результати досліджень даного розділу, можемо зробити висновок, що препарат «Бендамін» не володіє кумулятивною активністю, коефіцієнт кумуляції становив 8,31 одиниці. За цих умов застосування препарату призводило до стимулювання гемопоезу та тенденцію до посилення протеїнсинтезувальної функції печінки.

Результати досліджень опубліковані у таких статтях [16].

### **3.4 Вплив препарату «Бендамін» та «Хартмедин» на морфологічні і біохімічні показники крові щурів за експериментального моделювання серцевої недостатності**

За експериментального моделювання серцевої недостатності шляхом внутрішньочеревного введення доксорубіцину в дозі 2,5 мг/кг 3 рази на тиждень протягом двох тижнів, встановлено зниження кількості еритроцитів у крові щурів першої дослідної групи на 34,7 % ( $P \leq 0,001$ ) та рівня гемоглобіну – на 24,2 % ( $P \leq 0,001$ ) з одночасним підвищенням середнього вмісту гемоглобіну в одному еритроциті на 16,2 % ( $P \leq 0,05$ ) (табл. 3.15). Дані зміни можуть бути пов'язані з проявом негативної дії окисного стресу на кардіоміоцити.

При дослідженні вказаних вище показників у крові дослідних груп Д<sub>2</sub> і Д<sub>3</sub>, тобто тваринам, яким застосовували препарати «Хартмедин» та «Бендамін», відзначали збільшення кількості еритроцитів та рівня гемоглобіну. Однак варто зазначити, що кількість еритроцитів була вищою у крові щурів, яким застосовували препарат «Бендамін», де відповідно вона була у межах  $7,14 \pm 0,547$  Т/л, тимчасом як у щурів, яким застосовували препарат «Хартмедин» –  $6,64 \pm 0,394$  Т/л. Після дослідження рівня гемоглобіну у крові щурів дослідних груп встановлено їх підвищення у другій та третій дослідній групі щурів порівняно з першою дослідною групою,

однак при порівнянні з контрольною групою даний показник був нижчим відповідно на 12,3 і 5,7 %.

Середній уміст гемоглобіну в одному еритроциті був вищим у другої дослідної групи, де відповідно становив  $15,60 \pm 0,95$  пг, дещо нижчим був у третьої дослідної групи.

Таблиця 3.15

**Морфологічні та біохімічні показники крові щурів за  
експериментального моделювання серцевої недостатності та дії  
корегуючих чинників ( $M \pm m$ ,  $n=6$ )**

Показники	Групи тварин			
	Контрольна	Д <sub>1</sub>	Д <sub>2</sub>	Д <sub>3</sub>
Еритроцити, Т/л	$7,57 \pm 0,349$	$4,94 \pm 0,125^{***}$	$6,64 \pm 0,394$	$7,14 \pm 0,547$
Гемоглобін, г/л	$115,4 \pm 2,9$	$87,5 \pm 2,0^{***}$	$103,6 \pm 2,5$	$110,6 \pm 3,2$
Середній вміст гемоглобіну в одному еритроциті, пг	$15,24 \pm 1,14$	$17,71 \pm 1,10$	$15,60 \pm 0,95$	$15,49 \pm 1,15$
Лейкоцити, Г/л	$6,70 \pm 0,62$	$5,21 \pm 0,75$	$6,42 \pm 0,91$	$6,58 \pm 0,55$
Креатинін, мкмоль/л	$49,0 \pm 1,07$	$54,6 \pm 2,27^*$	$51,8 \pm 1,70$	$50,4 \pm 1,54$
Холестерин, ммоль/л	$1,90 \pm 0,072$	$3,06 \pm 0,057^{***}$	$2,12 \pm 0,065$	$1,95 \pm 0,072$
Сечовина, ммоль/л	$5,62 \pm 0,22$	$4,91 \pm 0,30^*$	$5,41 \pm 0,20$	$5,65 \pm 0,25$
ЛДГ, ммкат/л	$1,93 \pm 0,20$	$2,49 \pm 0,15^*$	$2,10 \pm 0,24$	$2,01 \pm 0,30$
Креатинфосфокіназа МВ, у од./л	$78 \pm 3,1$	$124 \pm 4,3^{***}$	$112 \pm 4,0$	$105 \pm 3,9$

Доксорубіцин-індукована кардіоміопатія у щурів першої дослідної групи супроводжувалася зниженням кількості лейкоцитів на 22,2 %, що можливо пов'язано зі зниженням імунітету та пригніченням утворення лейкоцитів у кістковому мозку на фоні окисного стресу, викликаного введенням доксорубіцину.

При застосуванні препарату «Хартмедин» встановлено збільшення



кількості лейкоцитів у крові щурів другої дослідної групи на 23,2 % порівняно з групою модельованої доксорубіцин-індукованої кардіоміопатії (Д<sub>1</sub>). При застосуванні препарату «Бендамін» дослідним щурам за умов експериментального моделювання серцевої недостатності встановлено підвищення їх кількості до  $6,58 \pm 0,55$  Г/л, що на 26,3 % є вищим за показники першої дослідної групи.

Для оцінки впливу препаратів «Хартмедин» та «Бендамін» за модельованої доксорубіцин-індукованої кардіоміопатії на стан нирок визначалися такі показники, як концентрація сечовини та уміст креатиніну. Встановлено, що у першої дослідної групи щурів концентрація сечовини знизилася на 12,6 %, тимчасом як рівень креатиніну зріс на 11,4 %. У дослідної групи Д<sub>2</sub> дані показники дещо відрізнялися за показники першої дослідної групи, однак після порівняння з контрольною групою вони були нижчими на 3,7 % і вищими на 5,7 % відповідно. Найвищий вміст сечовини був у дослідної групи Д<sub>3</sub>, яким поряд із інтоксикацією доксорубіцином застосовували препарат «Бендамін». Аналогічні зміни спостерігаємо і при дослідженні рівня креатиніну, який у дослідної групи Д<sub>3</sub> становив  $50,4 \pm 1,54$  мкмоль/л, тимчасом як у контрольної групи щурів даний показник становив  $49,0 \pm 1,07$  мкмоль/л. Дані зміни у крові другої та третьої дослідної груп вказують про часткову нормалізацію функції нирок.

Нами встановлено, що при модельованій серцевій недостатності у дослідних тварин першої дослідної групи спостерігалось підвищення рівня холестерину на 61,1 % порівняно з контрольною групою. Варто зазначити, що при застосуванні препаратів «Хартмедин» та «Бендамін» рівень холестерину знизився на 30,7 і 36,3 % та досягав значень фізіологічних величин.

Переорієнтація окисного метаболізму в міокарді на анаеробний шлях внаслідок інтоксикації щурів доксорубіцином та ураження їх серцевого м'яза відображалась підвищенням активності креатинфосфокінази МВ в сироватці крові щурів першої дослідної групи на 59 % порівняно з показниками взятих у контрольної групи щурів. Даний ензим є специфічним і чутливим маркером

пошкодження міокарда.

Введення кардіопрепаратів дослідним щурам сприяло незначному зниженню активності креатинфосфокінази МВ на 9,7 і 15,3 % порівняно з першою дослідною групою.

Одним із основних ензимів, який бере участь в реакціях гліколізу, є лактатдегідрогеназа. На основі проведених досліджень встановлено, що за інтоксикації доксорубіцином у сироватці крові щурів першої дослідної групи активність ЛДГ зросла на 29 %. При застосуванні кардіопрепаратів щурам дослідної групи Д<sub>2</sub> і Д<sub>3</sub> встановлено зниження даного ензиму порівняно з контрольною групою та першою дослідною групою, де відповідно активність ЛДГ коливалася у межах  $2,01 \pm 0,24$  і  $2,10 \pm 0,30$  ммкат/л.

При дослідженні протеїнсинтезувальної функції печінки щурів за експериментального моделювання серцевої недостатності та дії корегуючих чинників встановлено зниження загального протеїну у сироватці крові дослідних груп. Так, у сироватці крові першої дослідної групи рівень загального протеїну знизився на 9,6 %, другої дослідної групи – на 4,9 % та третьої дослідної групи – на 2,3% порівняно з контрольною групою (табл. 3.16).

Таблиця 3.16

**Протеїнсинтезувальна функція печінки щурів за експериментального моделювання серцевої недостатності та дії корегуючих чинників**

**( $M \pm m$ , n=6)**

Показники	Групи тварин			
	Контрольна	Д <sub>1</sub>	Д <sub>2</sub>	Д <sub>3</sub>
Протеїн загальний, г/л	$62,31 \pm 3,12$	$56,32 \pm 3,57$	$59,25 \pm 4,15$	$60,84 \pm 2,78$
Альбуміни, г/л	$24,12 \pm 2,18$	$17,57 \pm 3,34$	$21,74 \pm 3,14$	$22,67 \pm 2,45$
Глобуліни, г/л	$38,19 \pm 3,41$	$38,75 \pm 4,10$	$37,51 \pm 3,97$	$38,17 \pm 3,11$

При дослідженні альбумінів у крові щурів дослідних груп встановлено

зниження його рівня у першій дослідній групі на 27,2 % та у другій дослідній групі – на 9,9 % відносно показників контрольної групи. У сироватці крові третьої дослідної групи встановлено найвищий вміст альбумінів порівняно з показниками взятими у першій та другій дослідних груп, де відповідно він становив  $22,67 \pm 2,45$  г/л.

При дослідженні рівня глобулінів у крові тварин дослідних груп встановлено, що найвищим він був у першій дослідній групі, найнижчим – у другій дослідній групі.

За інтоксикації доксорубіцином у щурів першої дослідної групи встановлено порушення функціонального стану печінки, на що вказує підвищення активності амінотрансфераз у їхній сироватці крові, а саме: АлАТ на 34,2 % ( $P < 0,01$ ), АсАТ – на 21,7 % ( $P < 0,05$ ) відповідно (табл. 3.17).

*Таблиця 3.17*

**Функціональний стан печінки щурів за експериментального моделювання серцевої недостатності та дії корегуючих чинників  
( $M \pm m$ ,  $n=6$ )**

Показники	Групи тварин			
	Контрольна	Д <sub>1</sub>	Д <sub>2</sub>	Д <sub>3</sub>
АлАТ, од/л	$38,47 \pm 2,10$	$51,62 \pm 3,57^{**}$	$45,34 \pm 4,12$	$38,50 \pm 2,10$
АсАТ, од/л	$188,5 \pm 15,86$	$229,4 \pm 10,30^*$	$206,7 \pm 9,74$	$189,2 \pm 11,25$

Застосування препаратів «Хартмедин» та «Бендамін» дослідним щурам за умов експериментального моделювання серцевої недостатності, встановлено зниження активності амінотрансфераз у сироватці крові дослідної групи Д<sub>2</sub> і Д<sub>3</sub>. Так, активність АлАТ та АсАТ у сироватці крові другої дослідної групи знизилася відповідно на 12,2 і 9,9 % порівняно з інтоксикованими щурами, яким не задавали кардіопрепарати. У третьої дослідної групи активність амінотрансфераз доходили до фізіологічних величин.

Отже, на основі наших досліджень встановлено позитивну дію

кардіоперпаратів «Бендамін» та «Хартмедин» на організм щурів за умов створення моделі доксорубіцин-індукованої кардіоміопатії, що проявляється нормалізацією гематологічних і біохімічних показників, функціонального стану, протеїнсинтезувальної функції печінки та маркерів пошкодження міокарду.

Результати досліджень опубліковані у таких працях [343].

### **3.5 Вплив препарату «Бендамін» та «Хартмедин» на показники антиоксидантного захисту у крові щурів за експериментального моделювання серцевої недостатності**

На основі проведених досліджень встановлено, що у тварин за експериментальної хронічної інтоксикації доксорубіцином посилюються процеси перекисного окиснення ліпідів та утворення активних форм кисню.

Отже, у тварин з модельованою кардіоміопатією розвивалась надмірна активація перекисного окиснення ліпідів, на що вказує високий рівень первинних, проміжних та кінцевих продуктів ПОЛ (табл. 3.18).

При дослідженні рівня гідроперекисів ліпідів у крові щурів за інтоксикації доксорубіцином встановлено підвищення його рівня на 47,4 %. У другій дослідній групі встановлено зниження рівня даного показника порівняно з хворими щурами, однак порівняно з контрольною групою рівень гідроперекисів ліпідів залишався високим і відповідно зріс на 18,2 %.

При задаванні щурам дослідної групи Д<sub>3</sub> препарату «Бендамін» встановлено зниження рівня гідроперекисів ліпідів на 33,5 % порівняно з першою дослідною групою щурів, яким експериментально викликали кардіоміопатію, шляхом введення доксорубіцину.

При дослідженні проміжних продуктів ПОЛ встановлено їхнє вірогідне збільшення у крові першої дослідної групи на 21,4 % порівняно з

показниками контрольної групи. У другій дослідній групі рівень дієнових кон'югатів знизився до  $0,030 \pm 0,003$  ммоль/л, тимчасом як у першій дослідній групі він становив  $0,034 \pm 0,003$  ммоль/л. Найнижчим рівень дієнових кон'югатів спостерігаємо у третьої дослідній групі, яким застосовували препарат «Бендамін», де відповідно він знизився на 26,5 % порівняно з першою дослідною групою.

Таблиця 3.18

**Показники інтенсивності перекисного окиснення ліпідів у крові щурів за експериментального моделювання серцевої недостатності та дії коригуючих чинників ( $M \pm m$ ,  $n=6$ )**

Показники	Групи тварин			
	Контрольна	Д <sub>1</sub>	Д <sub>2</sub>	Д <sub>3</sub>
Гідроперекиси ліпідів, одЕ/мл	$0,247 \pm 0,0218$	$0,364 \pm 0,0262^{**}$	$0,292 \pm 0,0205$	$0,242 \pm 0,0156$
Дієнові кон'югати, ммоль/л	$0,028 \pm 0,004$	$0,034 \pm 0,003^*$	$0,030 \pm 0,003$	$0,025 \pm 0,002$
ТБК-акт. продукти, ммоль/л	$4,45 \pm 0,22$	$5,56 \pm 0,36^*$	$4,84 \pm 0,37$	$4,39 \pm 0,30$

При дослідженні кінцевих продуктів ПОЛ встановлено підвищення рівня ТБК-активних продуктів у першій та другій дослідних групах щурів, де порівняно з контрольною групою тварин він зріс на 24,9 і 8,7 % відповідно.

Підвищення вмісту продуктів ПОЛ: гідроперекисів ліпідів, дієнових кон'югатів та ТБК-активних продуктів у крові щурів з експериментальною інтоксикацією доксорубіцином вказує про розвиток оксидативного стресу. Ці результати узгоджуються з даними літератури щодо активації вільнорадикальних реакцій та процесів ПОЛ у крові тварин під впливом доксорубіцину.

При введенні препарату «Бендамін» щурам третьої дослідної групи встановлено зниження його рівня до  $4,39 \pm 0,30$  ммоль/л. Дані результати досліджень вказують на антиоксидантні властивості препарату «Бендамін», який сприяв пригніченню процесів ПОЛ та зниженню його продуктів у крові дослідних щурів.

Введення доксорубіцину експериментальним тваринам супроводжувалось напруженням системи антиоксидантного захисту, на що вказувало зниження активності супероксиддисмутази та каталази у крові першої дослідної групи (табл. 3.19). Так, активність супероксиддисмутази у крові щурів першої дослідної групи знизилася на 30,3 %, а активність каталази відповідно – на 36,9 % порівняно з контрольною групою тварин.

Таблиця 3.19

**Показники системи антиоксидантного захисту організму щурів за експериментального моделювання серцевої недостатності та дії коригуючих чинників ( $M \pm m$ ,  $n=6$ )**

Показники	Групи тварин			
	Контрольна	Д <sub>1</sub>	Д <sub>2</sub>	Д <sub>3</sub>
Супероксиддисмутаза, ум. од./1 мг. білка	$4,52 \pm 0,18$	$3,15 \pm 0,10^{***}$	$3,58 \pm 0,15^{**}$	$4,61 \pm 0,22$
Каталаза, мккат/л	$4,25 \pm 0,34$	$2,68 \pm 0,26^{**}$	$3,43 \pm 0,29^*$	$4,41 \pm 0,30$
Глутатіонпероксидаза, нмоль глутатіону/хв на 1 мг білка	$28,07 \pm 1,47$	$23,18 \pm 1,75^*$	$26,48 \pm 1,66$	$28,12 \pm 1,42$
Глутатіонредуктазна, нмоль NADPH/хв на 1 мг білка	$9,63 \pm 0,57$	$7,29 \pm 0,66^*$	$8,62 \pm 0,81$	$9,59 \pm 0,77$
Відновлений глутатіон, мкмоль/мл	$0,521 \pm 0,012$	$0,436 \pm 0,025^*$	$0,487 \pm 0,011^*$	$0,533 \pm 0,020$

З табл. 3.19 видно, що позитивний вплив препаратів «Хартмедину» та «Бендаміну» проявлявся підвищенням активності супероксиддисмутази та каталази у крові щурів другої та третьої дослідної групи.

Встановлено підвищення активності супероксиддисмутази та каталази у крові дослідної групи Д<sub>2</sub> на 13,7 і 28 % порівняно з щурами, яким здійснювали експериментальну інтоксикацію доксорубіцином. У третьої дослідної групи активність вказаних ензимів доходила до величин контрольної групи, де відповідно була у межах  $4,61 \pm 0,22$  ум. од./1 мг. білка (СОД) і  $4,41 \pm 0,30$  мккат/л (каталаза).

Важливою ланкою системи антиоксидантного захисту є глутатіонова система. Вона складається з відновленого глутатіону та ряду ензимів, а саме глутатіопероксидази та глутатіонредуктази. Узгоджена дія всіх її компонентів (відновленого глутатіону, глутатіопероксидази, глутатіонредуктази) сприяє встановленню оптимального вмісту пероксидних сполук, збереженню антиоксидантного гомеостазу.

Глутатіон є центральним компонентом системи антиоксидантного захисту майже всіх клітин і органів. Його антиоксидантна дія пов'язана з перенесенням сульфгідрильних груп. За активності глутатіопероксидази він окиснюється, а за активності глутатіонредуктази переводить глутатіон у відновлену форму [170].

Розвиток кардіоміопатії, індукованої доксорубіцином, характеризувався зниженням рівня відновленого глутатіону, так, у крові щурів першої дослідної групи встановлено зниження його рівня на 16,3 % порівняно з контрольної групою тварин. Застосування препаратів «Хартмедин» та «Бендамін» сприяло підвищенню рівня даного показника, однак варто зазначити, що рівень відновленого глутатіону був найвищим у третій дослідній групі, де порівняно з хворими тваринами він зріс на 22,2 %, тимчасом як у другої дослідної групи даний показник був дещо нижчим і відповідно становив  $0,487 \pm 0,011$  мкмоль/мл.

При дослідженні ензимної ланки глутатіонової системи встановлено

зниження активності глутатіонпероксидази та глутатіонредуктази у крові щурів, яким вводили доксорубіцин, з метою розвитку експериментальної хронічної кардіоміопатії. Встановлено зниження активності вказаних ензимів у крові першої дослідної групи на 17,4 і 24,3% порівняно з інтактними щурами.

Застосування препарату «Хартмедин» сприяло підвищенню активності ензимів глутатіонової системи, однак варто зазначити, що дані показники хоч зростали порівняно з хворими тваринами, та при порівнянні з контрольною групою залишалися дещо нижчими, так, активність глутатіонпероксидази у крові другої дослідної групи знизилася на 5,7% тимчасом як активність глутатіонредуктази – на 10,5% відповідно.

Добрі антиоксидантні властивості проявив препарат «Бендамін», який при введенні щурам третьої дослідної групи за умов інтоксикації доксорубіцином, сприяв підвищенню активності глутатіонпероксидази до  $28,12 \pm 1,42$  нмоль глутатіону/хв на 1 мг білка та активності глутатіонредуктази – до  $9,59 \pm 0,77$  нмоль NADPH/хв на 1 мг білка.

Отже, на основі проведених досліджень встановлено позитивний вплив препаратів «Бендамін» та «Хартмедин» на показники системи антиоксидантного захисту крові щурів за умов експериментальної доксорубіцин-індукованої серцевої недостатності. Варто зазначити, що застосування препарату «Бендамін» щурам сприяло кращій нормалізації показників системи антиоксидантного захисту організму тварин, ніж застосування препарату «Хартмедин».

Результати досліджень опубліковані у наступних працях [344].



### 3.6. Вплив препарату «Бендамін» та «Хартмедин» на показники антиоксидантного захисту міокарду щурів за експериментального моделювання серцевої недостатності

Отримані дані вказують про те, що введення експериментальним тваринам дослідної групи доксорубіцину супроводжується інтенсифікацією в міокарді процесів вільнорадикального окиснення. Так, на основі проведених досліджень встановлено підвищення проміжних та кінцевих продуктів ПОЛ, а саме встановлено підвищення дієнових кон'югатів на 32,7 % та ТБК-активних продуктів – на 37,6 % порівняно з контрольною групою щурів (табл. 3.20). Окиснювальне пошкодження білків призводить до порушення метаболізму кардіоміоцитів. Так, в умовах інтенсифікації вільнорадикального окиснення вільні радикали пригнічують ензимну ланку антиоксидантної системи, підсилюючи тим самим явища оксидативного стресу в міокарді. Негативний ефект окиснювально-модифікованих білків у клітині, очевидно, пов'язаний з тим, що окиснені білки виступають як джерело вільних радикалів, які виснажують запаси клітинних антиоксидантів.

Таблиця 3.20

#### Показники інтенсивності перекисного окиснення ліпідів у гомогенаті міокарду щурів за експериментального моделювання серцевої недостатності та дії корегуючих чинників ( $M \pm m$ , $n=6$ )

Показники	Групи тварин			
	Контрольна	Д <sub>1</sub>	Д <sub>2</sub>	Д <sub>3</sub>
Дієнові кон'югати, мкмоль/г	6,45±0,13	8,56±0,39***	7,62±0,25**	7,12±0,22
ТБК-активні продукти, ммоль/г	30,79±4,50	42,36±2,11*	35,61±3,56	33,57±2,47

При застосуванні препаратів «Хартмедин» та «Бендамін» щурам другої та третьої дослідної груп встановлено пригнічення процесів перекисного окиснення ліпідів за умов інтоксикації доксорубіцином. У щурів даних дослідних груп вірогідно знижується рівень дієнових кон'югатів та ТБК-активних продуктів. Зокрема у гомогенаті міокарда щурів другої дослідної групи рівень дієнових кон'югатів знизився на 11 %, а рівень ТБК-активних продуктів – на 15,9 % порівняно з першою дослідною групою, у яких були характерні клінічні ознаки серцевої недостатності, викликані введенням доксорубіцину.

При дослідженні проміжних і кінцевих продуктів ПОЛ у гомогенаті міокарду щурів третьої дослідної групи, встановлено антиоксидантні властивості препарату «Бендамін», який проявлявся зниження рівня дієнових кон'югатів та ТБК-активних продуктів до фізіологічних величин.

Отже, препарат «Бендамін» гальмує надмірне утворення продуктів ПОЛ у патологічно змінених тканинах серця щурів, проявляє індукуючий вплив на систему антиоксидантного захисту і таким чином захищає структурно-функціональну цілісність біомембран клітин.

Проведеними дослідженнями встановлено, що доксорубіцин зумовлює пригнічення активності глутатіонової системи антиоксидантного захисту організму щурів у першій дослідній групі. Так, рівень відновленого глутатіону у гомогенаті міокарду щурів першої дослідної групи вірогідно знижувався на 45,3 %, тимчасом як активність глутатіонреоксидази та глутатіонредуктази відповідно знизилася на 26,1 і 33,3 % порівняно з показниками контрольної групи щурів (табл. 3.21).

Таблиця 3.21

**Показники системи антиоксидантного захисту у гомогенаті міокарда щурів за експериментального моделювання серцевої недостатності та дії корегувальних чинників ( $M \pm m$ ,  $n=6$ )**

Показники	Групи тварин			
	Контрольна	Д <sub>1</sub>	Д <sub>2</sub>	Д <sub>3</sub>
СОД, у.о./( $\text{мг} \cdot \text{хв}$ )	269,9 $\pm$ 10,5	104,3 $\pm$ 8,3***	175,7 $\pm$ 7,8**	231,6 $\pm$ 6,1
Відновлений глутатіон, мкмоль/г	0,53 $\pm$ 0,08	0,29 $\pm$ 0,05*	0,32 $\pm$ 0,05*	0,39 $\pm$ 0,05
Глутатіонпероксидаза, нмоль/хв $\times$ мг протеїну	6,81 $\pm$ 0,79	5,03 $\pm$ 0,54*	6,11 $\pm$ 0,25	6,37 $\pm$ 0,37
Глутатіонредуктаза, мкмоль/хв $\times$ мг протеїну	0,57 $\pm$ 0,11	0,38 $\pm$ 0,12	0,45 $\pm$ 0,09	0,51 $\pm$ 0,10

Застосування препаратів «Хартмедин» та «Бендамін» щурам другої та третьої дослідної груп за умов розвитку доксорубіцинової інтоксикації сприяло активізації глутатіонової ланки антиоксидантної системи в міокарді дослідних щурів. Встановлено, що рівень відновленого глутатіону у гомогенаті міокарду другої і третьої дослідних груп був у межах величин 0,32 $\pm$ 0,05 і 0,39 $\pm$ 0,05 мкмоль/г.

При дослідженні активності глутатіонпероксидази у міокарді щурів дослідних груп встановлено, що найвищою вона була у третьої дослідної групи щурів, яким задавали препарат «Бендамін». Активність даного ензиму відповідно була вищою на 26,6 % щодо інтоксикованих щурів, яких не лікували.

Активність глутатіонредуктази також була вищою у третьої дослідної групи, де відповідно становила 0,51 $\pm$ 0,10 мкмоль/хв  $\times$  мг протеїну, тимчасом

як у першої та другої дослідної груп даний показник становив  $0,38 \pm 0,12$  і  $0,45 \pm 0,09$  мкмоль/хв  $\times$  мг протеїну.

Отже, на основі проведених досліджень впливу препаратів «Хартмедин» та «Бендамін» на показники антиоксидантної системи міокарда дослідних щурів за умов доксорубіцинової інтоксикації, встановлено, що дані препарати володіють корегувальною дією в умовах окисного стресу, притаманного доксорубіцин-індукованій серцевій недостатності у щурів. Результати проведених досліджень збагачують фармакологічну характеристику бендаміну, вказують на достатньо виразний захисний вплив на міокард за експериментальної доксорубіцинової інтоксикації та є переконливим доказом доцільності застосування вищевказаного препарату у практиці ветеринарної медицини.

Результати досліджень опубліковані у цій праці [17].

### **3.7. Вплив препарату «Бендамін» та «Хартмедин» на динаміку маси тіла, виживаність і масу серця тварин за експериментального моделювання серцевої недостатності**

Упродовж усього терміну експериментального дослідження у контрольній групі щурів змін поведінки тварин не спостерігалось. Маса тіла щурів контрольної групи збільшилась на 18% та становила  $243 \pm 2,6$  г, маса серця становила  $0,76 \pm 0,070$  г (табл. 3.22).

На тлі змодельованої серцевої недостатності у першої дослідної групи щурів відзначали погіршення загального стану, зниженням апетиту та поведінкової активності. У даних тварин маса тіла на кінець дослідження знизилась на 14 %, а маса серця – на 26 % щодо контрольних величин.

Таблиця 3.22

**Динаміка маси тіла, виживаність і маса серця тварин за  
експериментального моделювання серцевої недостатності та дії  
корегуючих чинників ( $M \pm m$ ,  $n=6$ )**

Показники	Групи тварин			
	Контрольна	Д <sub>1</sub>	Д <sub>2</sub>	Д <sub>3</sub>
Вихідна маса тіла, г	205±1,7	200±2,1*	204±2,4	208±1,9
Маса тіла в кінці дослідю, г	243±2,6	172±1,8***	209±2,9***	221±2,2**
Динаміка маси тіла, %	+18%	-14%	+2%	+6%
Виживаність, %	100%	100%	100%	100%
Маса серця, г	0,76±0,070	0,56±0,021*	0,67±0,041	0,70±0,035
Співвідношення маси тіла до маси серця, у од.	320±5,84	307±4,62	311±5,04	315±4,95

У групі щурів, яким на тлі змодельованої доксорубіцинової інтоксикації застосовували препарати «Хартмедин» та «Бендамін», що призвело до збільшення маси тіла лише відповідно на 2 і 6 % та маси серця – на 20 і 25 % порівняно з першою дослідною групою.

Порівнюючи дані показники із аналогічними показниками щурів зі змодельованою доксорубіциновою кардіоміопатією, спостерігали позитивний вплив препаратів «Хартмедин» та «Бендамін» на загальний стан тварин дослідних груп Д<sub>2</sub> і Д<sub>3</sub>. Застосування препарату «Бендамін» мало переваги. Таким чином, застосування препарату «Бендамін» щурам за кардіоміопатії має ряд переваг над хартмедином, впливаючи на динаміку маси тіла, виживаність і масу серця інтоксикованих щурів.

### **3.8. Патоморфологічні дослідження за експериментального моделювання серцевої недостатності у щурів та застосування препаратів «Бендамін» і «Хартмедин».**

На тлі змодельованої серцевої недостатності у щурів відзначали погіршення загального стану, зниженням апетиту та поведінкової активності, зниження маси тіла, зменшення споживання води, шерсть скуйовджена, матова, серозні виділення з носових отворів та очей.

При патологоанатомічному розтині тварин встановлено: розміщення органів грудної та черевної порожнин анатомічно правильне. Крім того, виявлені застійні явища у внутрішніх органах та підшкірній клітковині. Очеревина матова, тьмяна, місцями з фібринозними нашаруваннями. В грудній та черевній порожнинах помірна кількість мутної рідини з домішками фібрину.

Легені неоднорідно забарвлені, наявні вогнища ущільненої консистенції, на розрізі виділяється кров'янисто-піниста рідина. Слизова оболонка трахеї та бронхів гіперемійована, зі слизистим вмістом. Серце заокругленої форми, порожнини помірно розширені, ендокард гладкий, блискучий; міокард в'ялої консистенції, неоднорідно забарвлений – червоний з сіруватими вогнищами. В окремих щурів стінка лівого шлуночка витончена. Шлунок, тонкі кишки слабо заповнені кормовими масами, товсті кишки здуті, слизова оболонка місцями гіперемійована, волога, із нашаруванням слизистої консистенції, особливо, у дванадцятипалій кишці. Печінка – краї заокруглені, в'ялої консистенції, наявні вогнища світло-коричневого кольору зі згладженим рисунком паренхіми на розрізі, повнокровна. Нирки темно-вишневого кольору, бобовидної форми зі строкатим малюнком, збільшені, межа між кірковою і мозковою зонами згладжена, капсула знімається легко, наявні крапкові крововиливи. Селезінка темно-вишневого кольору, повнокровна, краї гострі.

Мікроскопічно у міокарді виявляли набряк, м'язові волокна з

ознаками атрофії, дистрофічно-некротичних змін. Також були наявні вогнища міоцитолізу окремих м'язових волокон. Кровоносні судини розширені, наявний переваскулярний набряк (рис. 3.17).

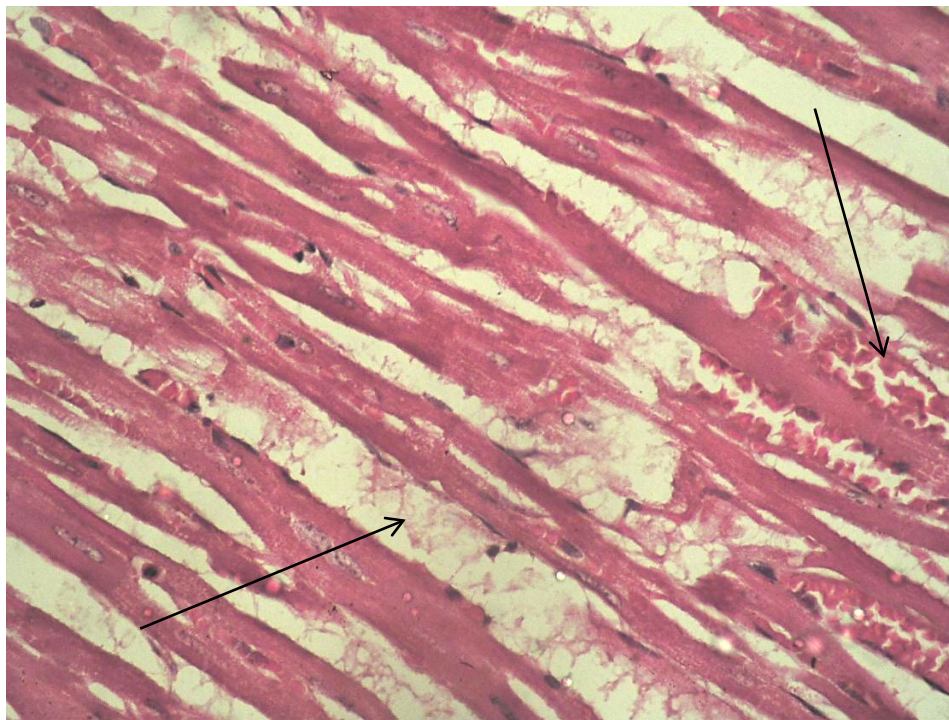


Рис. 3.17. Міокард щура за модельованої доксорубіцинової інтоксикації. Набряк, розшарування м'язових волокон, розширення кровоносних судин. Гематоксилін та еозин. Ок. 10, об. 40.

У печінці відзначали ураження дистрофічного характеру, переважно білкову, рідше жирову дистрофію гепатоцитів із застійними явищами у кровоносних судинах (рис. 3.18–3.19). У нирках – зерниста, рідше гіаліно-крапельна дистрофія нефроепітеліоцитів звивистих каналців, з ознаками нефронекрозу та гістіоцитарно-макрофагальною інфільтрацією строми (рис. 3.20).

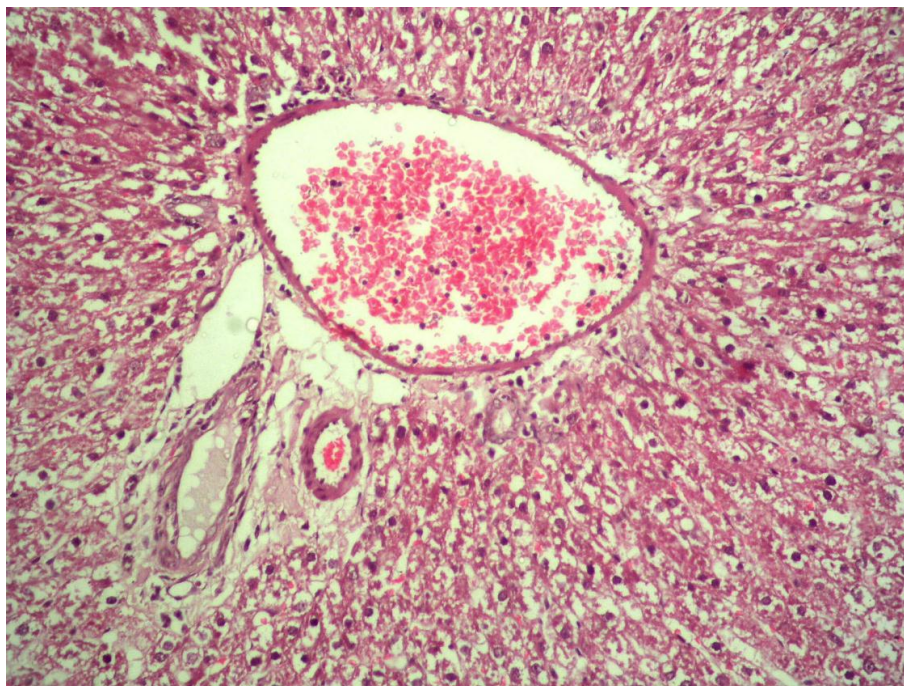


Рис. 3.18. Печінка щура за змодельованої доксорубіцинової інтоксикації. Розширення венотної судини в ділянці триади. Дистрофічно-некротичні зміни у паренхімі. Гематоксилін та еозин. Ок. 10, об. 10

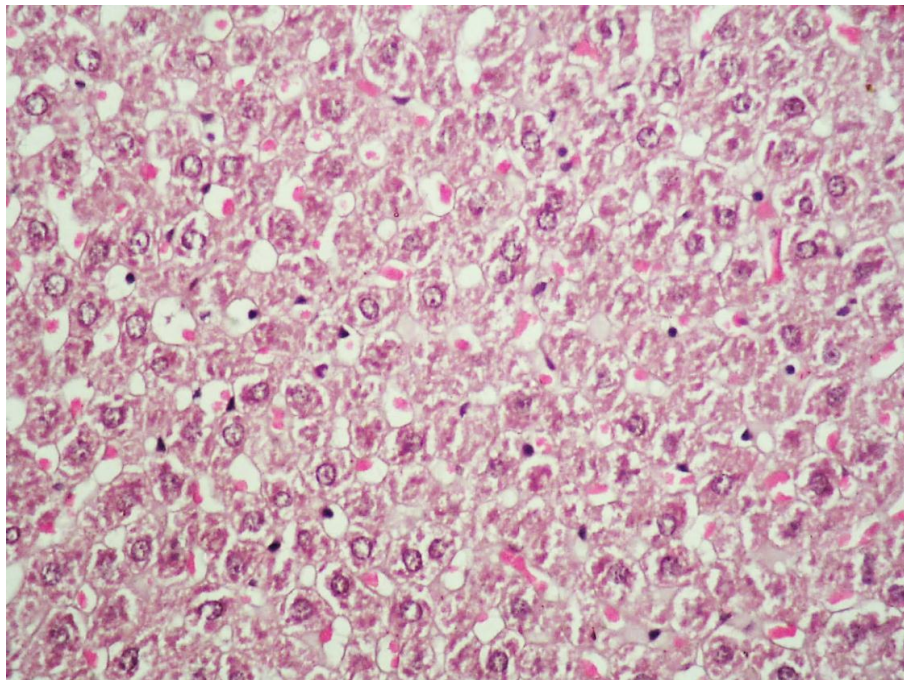


Рис. 3.19. Печінка щура за змодельованої доксорубіцинової інтоксикації. Цитоплазма гепатоцитів зерниста, просвітлена місцями вауолізована. Гематоксилін та еозин. Ок. 10, об. 20.



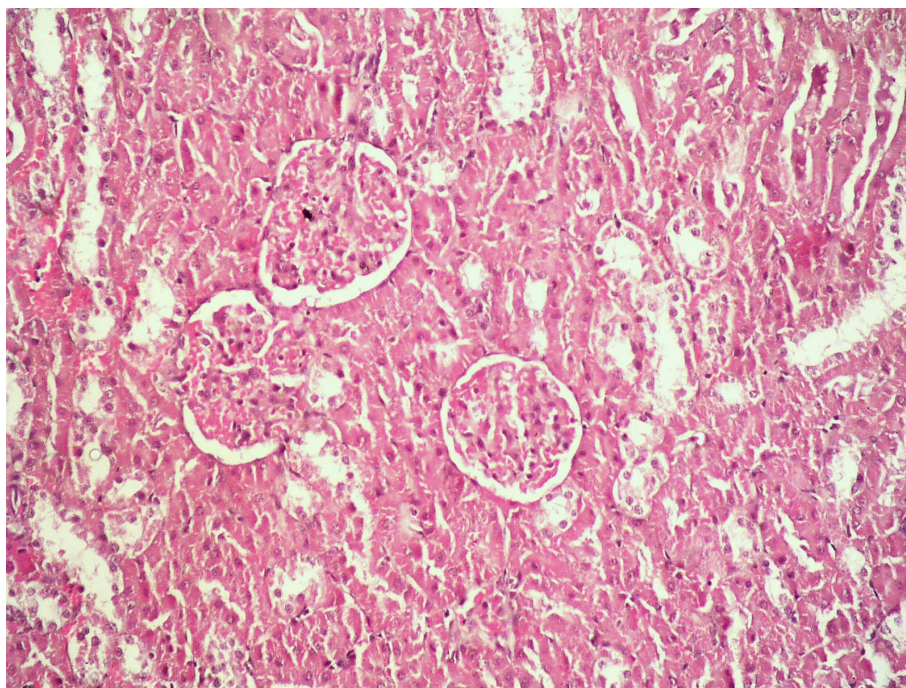


Рис. 3.20. Гістологічна структура нирки щура за змодельованої доксорубіцинової інтоксикації. Гематоксилін та еозин. Ок. 10, об. 20

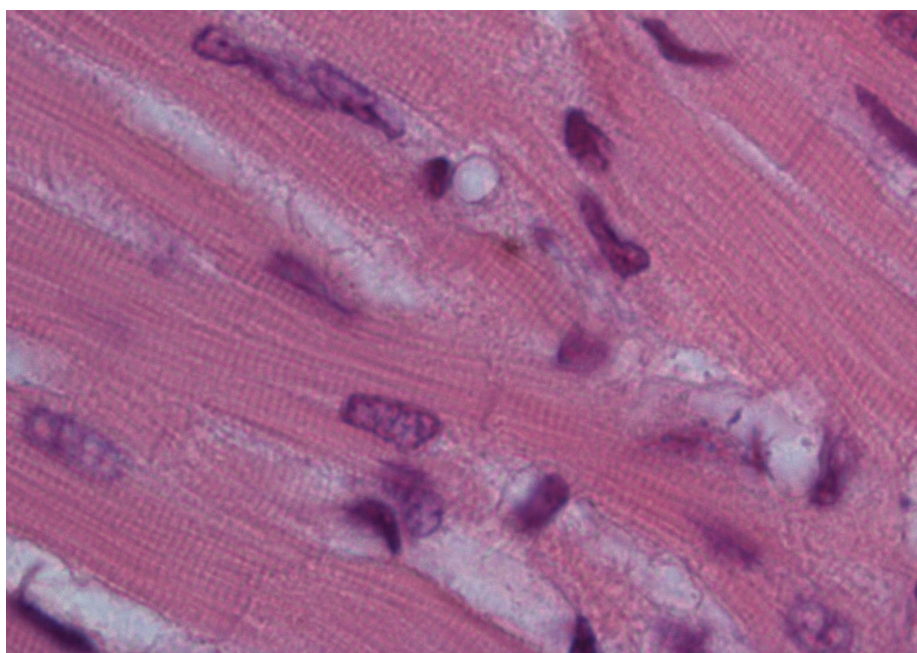


Рис. 3.21. Гістологічна структура міокарду щура за умов застосування препарату «Бендамін». Відновлення структури кардіоміоцитів. Гематоксилін та еозин. Ок. 10, об. 100

У серці щурів за введення препарату « Бендамін» гістологічно

виявляється відновлення структури кардіоміоцитів. Поперечна і поздовжня посмугованість м'язових волокон виражена. У міжм'язових просвітах місцями виявлений невеликий вміст транссуату.

У печінці щурів також прослідковувались відновлювальні процеси гепатоцитів. Серед дистрофічно змінених клітин виділились гепатоцити з інтенсивно забарвленими ядрами та цитоплазмою, що вказувало на регенеративні процеси в організмі.

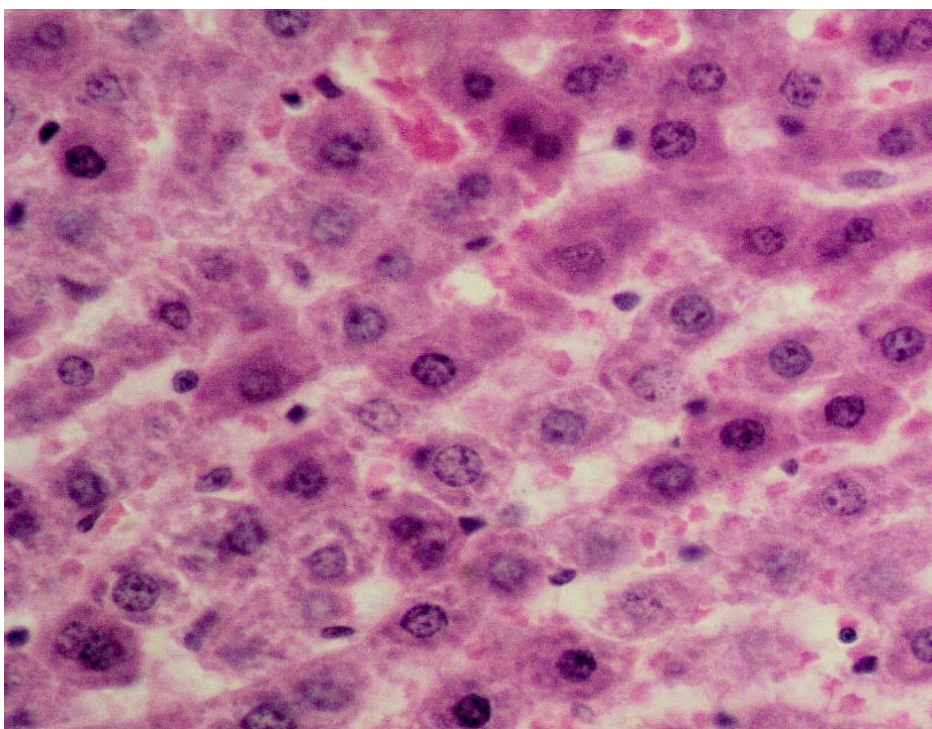


Рис. 3.22. Печінка. Гепатоцити з інтенсивно забарвленими ядрами та цитоплазмою, що вказує на репаративні процеси в організмі

Порівнюючи дані показники із аналогічними показниками щурів з змодельованою доксорубіциновою кардіоміопатією, спостерігали позитивний вплив препаратів «Хартмедин» та «Бендамін» на гістоструктуру досліджуваних органів дослідних груп Д<sub>2</sub> і Д<sub>3</sub>.

### 3.9. Вплив препарату «Бендамін» на клініко-морфологічні показники організму собак за серцевої недостатності

При визначенні динаміки захворюваності собак на серцево-судинну патологію за результатами аналізу журналів звітності у клініках ветеринарної медицини міста Львова було встановлено, що у період 2016–2019 рр. дана патологія проявлялася у 7,8–12,7 % обстежених тварин, при цьому більше ніж у половині випадків ставили діагноз хронічна серцева недостатність (5,3–8,1 % обстежених тварин). Хвороба не мала сезонної динаміки. Розвиток серцевої недостатності у собак супроводжувався різноманітними клінічними симптомами залежно від стадії процесу. Спочатку більшість господарів спостерігали ріст частоти дихальних рухів у сні, далі – зменшення витривалості під час прогулянок, задуху, кашель. Із розвитком патологічного процесу виникав набряк легень (зафіксовано у однієї собаки), далі – асцит. Зменшення скоротливої здатності міокарда, застій крові і порушення гемодинаміки призводить до розвитку гіпоксії, тому у хворих тварин спостерігали зменшення швидкості наповнення капілярів слизових оболонок, блідість, синюшність. Температура тіла у хворих тварин перебувала в межах фізіологічних параметрів, тимчасом як частота пульсу та дихання були збільшені порівняно зі здоровими собаками, що є наслідком активації компенсаторних механізмів.

Моніторинг частоти дихальних рухів у собак уві сні – відносно новий показник, що застосовується у клінічній практиці. Підняття ЧДР з високою специфічністю і чутливістю дозволяє передбачати ймовірність набряку легень, а також оцінювати ефективність сечогінної терапії при застійній серцевій недостатності, підбирати мінімально ефективну дозу діуретика, прогнозувати початок декомпенсації і вчасно коректувати схему терапії.

Таблиця 3.23

**Показники частоти дихальних рухів собак за розвитку серцевої недостатності та дії препарату «Бендамін» ( $M \pm m$ ;  $n=10$ )**

Показники	Групи тварин		
	Контрольна	Дослідна	
		до лікування	після лікування
Частота дихальних рухів за 1 хв в стані сну	12–20	30–58	20–35

Після застосування терапії у дослідній групі значно зменшилась частота і важкість задишки, посилилася витривалість під час фізичних навантажень. Також було зафіксовано зменшення частоти і тривалості приступів кашлю.

Ознаки та інтенсивність розвитку асцити зменшувались у собак дослідної групи після лікування. Припускаємо, що це пов'язано із збільшенням скоротливої функції міокарда внаслідок позитивної йотропної дії бендаміну.

Також господарями зафіксовано покращення апетиту у тварин після 30-денної терапії. Ще у собак дослідної групи після лікування поліпшилась фізична активність та емоційні реакції. Вони були менше пригнічені, більше схильні до спілкування з власниками.

При проведенні рентгенографії у дослідній групі після застосування терапії встановлено зменшення показників кардіологічних коефіцієнтів (див. Додаток В). При електрокардіографічному дослідженні у 10 собак встановлено зниження ЧСС, що може бути пов'язане з негативною хронотропною дією препарату, яка характерна для групи препаратів фосфоестераз. Зменшення ЧСС, у свою чергу, зумовлене периферичною дилатацією, яка досягається шляхом інгібування фосфоестерази III. У шести собак з десяти були виявлені шлуночкові ектопічні скорочення, кратність

яких становила 18-40 протягом 20 хв і була зменшена до 10-27 відповідно на 30 день застосування рекомендованої терапії (див. Додаток Г).

При ехокардіографічному дослідженні у всіх собак встановлено збільшення співвідношення ЛП/Ао, що свідчить про наявність атріодилатації, яка характерна для пацієнтів цієї стадії серцевої недостатності. Після лікування спостерігалось незначне зменшення співвідношення ЛП/Ао. Позитивна дія препаратів пов'язана із збільшенням скоротливої функції міокарда та зменшенням постнавантаження (позитивна йонотропна та вазодилатуюча дія бендаміну). Адже зменшення тиску у лівому шлуночку призводить, відповідно, до зменшення тиску у лівому передсерді і легеневих венах.

Індекс скоротливості лівого шлуночка зростав у дослідній групі після лікування, що корелює з даними про фармакодинамічні властивості препарату (див. Додаток Д, Е).

Отже, ехокардіографічні зміни лікованих собак проявилися збільшенням систолічної функції лівого шлуночка та зменшенням лівосторонньої атріодилатації.

При лікуванні собак за серцевої недостатності ми використовували кардіопрепарат «Бендамін», який згодовували тваринам протягом 30 діб. Встановлено, що до початку лікування кількість еритроцитів у крові собак із клінічними ознаками серцевої недостатності була вищою на 18,2 %, тимчасом як рівень гемоглобіну був нижчим відповідно на 1,8 % щодо контрольної групи собак.

Після проведеного курсу лікування встановлено, що у крові собак дослідної групи кількість еритроцитів та рівень гемоглобіну коливалися у межах величин  $5,8 \pm 0,06$  Т/л і  $143,5 \pm 4,7$  г/л, відповідно (табл. 3.24).

Також встановлено, що гематокритна величина у контрольної групи собак коливалася у межах  $0,43 \pm 0,04$  л/л, тоді як у дослідної групи собак із клінічними ознаками серцевої недостатності вона знизилася на 11,6 %. На 30 добу досліду після проведеного курсу лікування і застосування препарату

«Бендамін» у крові дослідної групи собак встановлено підвищення гематокритної величини на 26,3 % порівняно з показниками крові, взятої до лікування тварин.

Таблиця 3.24

**Гематологічні показники крові собак за серцевої недостатності та дії препарату «Бендамін» ( $M \pm m$ ;  $n=10$ )**

Показники	Групи тварин		
	Контрольна	Дослідна	
		до лікування	після лікування
Еритроцити, Т/л	5,5±0,05	6,5±0,07***	5,8±0,06*
Гемоглобін (г/л)	130,4±5,1	128,1±4,4	143,5±4,7*
Гематокрит, л/л	0,43±0,04	0,38±0,06*	0,48±0,06
Середній вміст гемоглобіну в еритроциті, пг	23,7±0,65	19,7±0,74***	24,7±0,69
Середній об'єм еритроцитів, мкм <sup>3</sup>	78,2±3,4	58,4±3,6***	82,7±4,0
Середня концентрація гемоглобіну в еритроцитах, г/100 мл	30,3±0,58	33,7±0,47***	29,8±0,50

При визначенні індексів червоної крові у собак контрольної групи встановлено, що середній вміст гемоглобіну в одному еритроциті становив 23,7±0,65 пг, середня концентрація гемоглобіну в еритроцитах коливалася у межах 30,3±0,58 г/100 мл, тимчасом як середній об'єм еритроцитів становив 78,2±3,4 мкм<sup>3</sup>. У хворих собак дослідної групи показники індексів червоної крові вірогідно змінювалися, а саме: середній об'єм еритроцита та середній вміст гемоглобіну в одному еритроциті вірогідно знизився на 25,3 і 16,9 %, тимчасом як середня концентрація гемоглобіну в еритроцитах вірогідно зросла на 11,2 % щодо показників контрольної групи собак.

Після проведеного курсу лікування собак за серцевої недостатності встановлено, що на 30 добу досліді показники індексів червоної крові дослідної групи собак коливалися у величинах фізіологічних меж.

При визначенні кількості лейкоцитів у крові хворих собак на серцеву недостатність встановлено незначне їхнє підвищення протягом усього досліді, де на початку досліді вони зросли на 5,5 %, а на 30 добу лікування – на 7,7 % порівняно з контрольною групою (табл. 3.25).

Таблиця 3.25

**Лейкограма крові собак за серцевої недостатності та дії препарату  
«Бендамін» ( $M \pm m$ ;  $n=10$ )**

Показники	Групи тварин		
	Контрольна	Дослідна	
		до лікування	після лікування
Лейкоцити, Г/л	9,1±0,3	9,6±0,4	9,8±0,3
Еозинофіли, %	5,0±0,6	2,4±0,4**	3,0±0,4*
Нейтрофіли паличкоядерні, %	4,0±0,3	6,3±0,2***	5,1±0,3*
Нейтрофіли сегментоядерні, %	55,8±5,3	72,1±6,0*	65,3±5,5
Лімфоцити, %	22,3±3,1	10,4±2,5**	15,3±2,9
Моноцити, %	4,6±0,7	6,1±0,6	5,1±0,8

У крові хворих на серцеву недостатність собак встановлено низький відсоток еозинофілів та лімфоцитів, де порівняно з контрольною групою вони знизилися на 2,6 і 11,9 %. Відсоток нейтрофілів у крові собак дослідної групи зростає, так, відсоток паличкоядерних нейтрофілів зріс на 2,3 %, тимчасом як сегментоядерних – на 16,3 % відповідно.

За аналізом лейкограми хворих тварин дослідної групи встановлено зростання відсотку моноцитів до 6,1±0,6 %, тимчасом як після проведеного лікування даний показник становив 5,1±0,8 %.

Відносно добрим прогностичним показником за лікувального періоду є зростання у крові відсотка лімфоцитів до  $15,3 \pm 2,9$  % та еозинофілів до  $3,0 \pm 0,4$  %.

Після лікування у крові дослідної групи собак на 30 добу досліду встановлено зниження відсотку як сегментоядерних, так і паличкоядерних нейтрофілів, які порівняно з періодом до лікування знизилися на 6,8 і 1,2 % відповідно.

Отже, застосування собакам, хворим на серцеву недостатність, кардіопрепарату «Бендамін» мало позитивний вплив на відновлення процесу кровотворення та нормалізацію морфологічних показників крові.

Результати досліджень опубліковані у таких працях [42, 117].

### **3.10. Вплив препарату «Бендамін» на біохімічні показники крові собак за серцевої недостатності.**

За розвитку серцевої недостатності у собак встановлено зниження у сироватці крові рівня загального протеїну, де порівняно з контрольною групою собак він знизився на 9,9 %. Також у хворих тварин встановлено зниження загального білірубіну, який у сироватці крові дослідної групи собак до лікування відповідно коливався у межах  $3,3 \pm 0,25$  мкмоль/л проти  $3,7 \pm 0,31$  мкмоль/л контролю (табл. 3.26).

Серед ензимів, пов'язаних з обміном білка і амінокислот, важливе значення має активність аспартатамінотрансферази та аланінамінотрансферази. Рівень активності АлАТ та АсАТ, їх співвідношення в сироватці крові тварин змінюються за різних умов. Важливе діагностичне значення має надмірне зростання активності цих ензимів, яке виникає внаслідок руйнування клітин за порушення процесів обміну речовин при захворюваннях. Воно може бути спричинене різними патологічними



чинниками. При дослідженні функціонального стану печінки у хворих на серцеву недостатність собак до лікування встановлено підвищення активності амінотрансфераз у їхній крові, де відповідно активність АЛАТ підвищилася на 59,2 %, а активність АсАТ – на 51,9 % щодо показників контрольної групи.

Таблиця 3.26

**Біохімічні показники крові собак за розвитку серцевої недостатності та дії препарату «Бендамін» ( $M \pm m$ ;  $n=10$ )**

Показники	Групи тварин		
	Контрольна	Дослідна	
		до лікування	після лікування
Загальний протеїн, г/л	63,5±4,15	57,2±3,57	61,9±5,24
Білірубін, мкмоль/л	3,7±0,31	3,3±0,25	4,0±0,30
АЛАТ, од/л	38,2±2,10	60,8±3,54***	33,7±4,23
АсАТ, од/л	23,5±1,11	35,7±1,58***	28,3±1,47*
ЛДГ, од/л	80,4±4,54	99,3±5,12*	93,2±4,86*
Лужна фосфатаза, од/л	88,6±5,35	108,2±6,25*	102,5±5,20*
Амілаза, од/л	925±32,5	756±28,7**	852±30,4
Креатинін, мкмоль/л	95,3±4,88	130,5±4,22***	100,4±5,12
Сечовина, мкмоль/л	6,5±0,41	9,0±0,55**	8,4±0,50**
Холестерин, ммоль/л	4,6±0,20	5,8±0,22***	5,0±0,20
Кальцій, ммоль/л	2,51±0,14	2,33±0,16	2,40±0,16
Фосфор, ммоль/л	1,27±0,05	1,48±0,09*	1,24±0,07
Глюкоза, ммоль/л	4,11±0,11	3,77±0,14*	3,93±0,15

Після застосування препарату «Бендамін» встановлено зниження активності амінотрансфераз у сироватці крові дослідних собак порівняно з

показниками, взятими ще до лікування, де відповідно активність вказаних ензимів становила  $33,7 \pm 4,23$  і  $28,3 \pm 1,47$  од/л.

До групи ензимів фосфатаз належить лужна фосфатаза, яка бере участь у каталізі фосфорних ефірів у плазмі крові та у тканинах. Крім того, вона міститься також в епітеліальних клітинах стінок тонкого відділу кишечника, печінки, кістковій тканині та лейкоцитах. Важливість дії цього ензиму у тварин полягає ще й у тому, що лужна фосфатаза бере активну участь в обміні Кальцію та неорганічного Фосфору в їх організмі. Встановлено, що у собак дослідної групи, в яких були характерні клінічні ознаки серцевої недостатності, встановлено підвищення активності даного ензиму на 22,1 %. Після лікування тварин встановлено зниження у крові собак дослідної групи активності лужної фосфатази, однак порівняно з показниками контрольної групи активність ензиму була нижчою на 15,7 % відповідно.

Одним із найважливіших ензимів, які беруть участь в обміні вуглеводів, є лактатдегідрогеназа, що здійснює відновлення піровиноградної кислоти до молочної. Цей цинквмісний ензим належить до класу оксидоредуктаз і складається із 4-х поліпептидних субодиниць 2-х типів. Дослідження активності ЛДГ в сироватці крові собак показало, що за розвитку серцевої недостатності в організмі піддослідних тварин відбулися певні зміни та спостерігалися деякі відмінності між тваринами контрольної групи собак. Встановлено, що найвищою активність ЛДГ була у сироватці крові дослідної групи собак до лікування, де порівняно з показниками контрольної групи собак вона підвищилася на 23,5 %. Дещо нижчою активність досліджуваного ензиму була у сироватці крові собак дослідної групи після лікування, де відповідно вона була в межах  $93,2 \pm 4,86$  од/л.

При визначенні активності амілази у сироватці крові собак встановлено, що в контрольної групи собак вона становила  $925 \pm 32,5$  од/л, тимчасом як у хворих собак до лікування активність амілази знизилася на 18,3 % та після лікування – на 8,0 % відповідно.

Рівень сечовини у крові дослідної групи собак до лікування зріс на 38,5 %, тимчасом як після проведеного курсу лікування рівень сечовини дещо знизився порівняно з початком досліджу, однак залишався вищим на 29,2 % порівняно з показниками контрольної групи собак.

Як сечовина, так і креатинін – показники роботи нирок, які беруть участь в енергетичному обміні тканин. Встановлено, що рівень креатиніну у сироватці крові дослідної групи собак також вірогідно зростав до  $130,5 \pm 4,22$  мкмоль/л, тимчасом як у контрольної групи собак даний показник становив  $95,3 \pm 4,88$  мкмоль/л. Після проведеного лікування рівень креатиніну у сироватці крові дослідної групи собак знизився на 23,1 % порівняно з показниками, взятими у даної групи собак до лікування.

Аналогічні зміни спостерігаємо і при дослідженні рівня холестерину, який також у сироватці крові дослідної групи тварин зростав на 26,1 і 8,7 % щодо контрольної групи.

Глюкоза в організмі собак виконує функцію джерела енергії та є субстратом для багатьох хімічних реакцій. Вона є основним субстратом енергетичного обміну. Глюкоза та її похідні наявні в більшості органів і тканин. Концентрація глюкози в крові залежить від активності процесів глікогенезу, глікогенолізу, глюконеогенезу і гліколізу. Згідно з проведеними дослідженнями встановлено, що у сироватці крові контрольної групи собак рівень глюкози всередньому становив  $4,11 \pm 0,11$  ммоль/л, тимчасом як у дослідної групи даний показник мав тенденцію до зниження. Так, до лікування у хворих собак дослідної групи рівень глюкози знизився на 8,3 %, а після лікування – на 4,4 % відповідно.

У хворих на серцеву недостатність тварин аналіз величин вмісту Кальцію в сироватці крові собак дослідної групи показав, що він на початку досліджу істотно знижувався на 7,2 % щодо показників контрольної групи, тимчасом як після лікування рівень даного показника у сироватці крові собак дослідної групи становив  $2,40 \pm 0,16$  ммоль/л.

Варто зазначити, що динаміка змін вмісту Фосфору була зворотною.

Так, відповідно на початку досліджу рівень Фосфору у крові дослідної групи собак вірогідно підвищився на 14,2 % щодо показників крові собак контрольної групи. Після проведеного лікування, де використовували новий кардіопрепарат «Бендамін», рівень Фосфору у крові дослідної групи дещо знизився, де відповідно становив  $1,24 \pm 0,07$  ммоль/л.

Таким чином, на основі проведених досліджень встановлено, що у собак за розвитку серцевої недостатності відбуваються зміни біохімічних показників крові.

### **3.11. Вплив препарату «Бендамін» на систему антиоксидантного захисту організму собак за серцевої недостатності**

У фізіологічних умовах зберігається рівновага між швидкістю процесів радикалоутворення та активністю антиоксидантної системи, що є одним з основних показників гомеостазу. За розвитку серцевої недостатності у собак пригнічується активність ензимної ланки системи антиоксидантного захисту. Встановлено, що активність супероксиддисмутази та каталази вірогідно знижується на 29,6 і 28,6 % щодо контрольної групи тварин.

У собак дослідної групи до початку лікування також встановлено підвищення рівня проміжних та кінцевих продуктів ПОЛ. Так, рівень ДК у крові хворих собак до лікування коливався у межах  $0,56 \pm 0,02$  одА/мл, тимчасом як рівень ТБК-активних продуктів –  $36,6 \pm 0,63$  мкмоль/л, що на 86,7 і 45,2 % були вищими за показники контрольної групи собак (табл. 3.27).

У мітохондріальних мембранах підтримується певний рівень ПОЛ, що має важливе функціональне значення та відображає ступінь впливу молекулярного кисню на мітохондріальні ліпіди в нормальних фізіологічних умовах [107]. При цьому, роль пероксидних процесів визначається їхньою здатністю регулювати структурно-функціональний стан мембран, що має вирішальне значення для функціонування ферментних систем.

Отримані результати досліджень вказують про порушення стану окиснювального балансу в серці собак за розвитку серцевої недостатності.

При проведенному лікуванні собак дослідної групи встановлено підвищення активності ензимів системи антиоксидантного захисту в їхній крові, а також пригнічення процесів пероксидації. Встановлено, що активність каталази і СОД у крові дослідної групи собак після проведенного лікування підвищилася до  $0,23 \pm 0,06$  мг  $H_2O_2$  і  $0,51 \pm 0,01$  ум.од./мл.

Таблиця 3.27

**Система антиоксидантного захисту організму собак за розвитку серцевої недостатності та дії препарату «Бендамін» ( $M \pm m$ ;  $n=10$ )**

Показники	Групи тварин		
	Контрольна	Дослідна	
		до лікування	після лікування
Каталаза, мг $H_2O_2$	$0,21 \pm 0,07$	$0,15 \pm 0,05^*$	$0,23 \pm 0,06$
СОД, ум.од./мл	$0,54 \pm 0,02$	$0,38 \pm 0,02^{***}$	$0,51 \pm 0,01$
ДК, одА/мл	$0,30 \pm 0,01$	$0,56 \pm 0,02^{***}$	$0,29 \pm 0,02$
ТБК-активні продукти, мкмоль/л	$25,2 \pm 0,35$	$36,6 \pm 0,63^{***}$	$25,6 \pm 0,63$

Також у процесі проведення досліджень нами було встановлено, що у собак дослідної групи після проведенного курсу лікування рівень проміжних та кінцевих продуктів ПОЛ на 30 добу досліду знижувався до фізіологічних величин. Так, порівнюючи дані показники з показниками, взятими до лікування, встановлено зниження у їхній крові рівня ДК на 48,2 % та ТБК-активних продуктів – на 30,1 % відповідно.

Отже, встановлено, що при застосуванні кардіопрепарату «Бендамін» собакам з клінічними ознаками серцевої недостатності, у крові настає

активізація ензимної ланки антиоксидантної системи, на що вказує зростання активності каталази та супероксиддисмутази у сироватці крові даних тварин та пригнічення процесів пероксидного окиснення ліпідів (зниження рівня ДК і ТБК-активних продуктів).

Одержані результати досліджень підтверджують антиоксидантні властивості кардіопрепарату «Бендамін».

Результати досліджень опубліковані у таких працях [42, 117].

### **Висновок до розділу 3**

Узагальнюючи результати проведених досліджень можна підсумувати, що препарат «Бендамін» проявляє антиоксидантну дію за рахунок одного із складників – етилметилгідроксипіридин сукцинату, який є інгібітором вільнорадикальних процесів, мембранопротектором.

Встановлено позитивну дію кардіопрепаратів «Бендамін» та «Хартмедин» на організм щурів за умов доксорубіцин-індукованої інтоксикації, що проявляється нормалізацією гематологічних і біохімічних показників, функціонального стану та протеїнсинтезувальної функції печінки.

Виявлено позитивний вплив препаратів «Бендамін» та «Хартмедин» на показники системи антиоксидантного захисту крові щурів за умов експериментальної доксорубіцин-індукованої інтоксикації. Варто зазначити, що застосування препарату «Бендамін» щурам сприяло кращій нормалізації показників системи антиоксидантного захисту організму тварин ніж застосування препарату «Хартмедин».

Бендамін володіє корегувальною дією в умовах оксидативного стресу, притаманного доксорубіцин-індукованій інтоксикації у щурів. Результати проведених досліджень збагачують фармакологічну характеристику

бендаміну, вказують його на достатньо виразний захисний вплив на міокард за експериментальної серцевої недостатності та є переконливим доводом про цільність застосування вищевказаного препарату у практиці ветеринарної медицини.

Проведені нами дослідження підтверджують доцільність застосування препарату «Бендамін» собакам за розвитку серцевої недостатності. Застосування хворим на серцеву недостатність собакам кардіопрепарату «Бендамін» мало позитивний вплив на відновлення процесу кровотворення та нормалізацією морфологічних показників крові.

При застосуванні кардіопрепарату «Бендамін» собакам з клінічними ознаками серцевої недостатності, у їх крові наступає 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 %).

## РОЗДІЛ 4

### АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Результати проведених досліджень та узагальнення даних літератури вказують на те, що понад 10 % захворювань домашніх тварин припадає на частку серцево-судинних захворювань. Варто зазначити, що серцеві захворювання у домашніх тварин не завжди проявляються клінічно, саме тому власники тварин найчастіше дізнаються про наявність захворювання серцево-судинної системи у свого улюбленця занадто пізно. За виявлення у тварин серцево-судинної патології важливим є встановити ступінь розладів гемодинаміки, а також захворювання інших органів, що може бути вирішальним для перебігу та прогнозу.

Експериментальні дослідження, одержанні за останні роки, вказують на актуальність розробки лікарських засобів комплексної дії для попередження розвитку серцево-судинної патології у собак. Це вимагає значно глибшого вивчення патогенезу серцевої недостатності, в тому числі кардіоміопатії.

Зважаючи на аналіз даних вітчизняних і зарубіжних дослідників, розробка зручного у застосуванні та безпечного комплексного кардіологічного препарату, використання якого дозволить підвищити ефективність лікування тварин і широкого спектру серцево-судинних патологій, є на часі. У цьому аспекті необхідно відзначити, що впровадження у практику ветеринарної медицини нових кардіологічних препаратів є надзвичайно актуальним та перспективним. Серед кардіопрепаратів у ветеринарній медицині інтерес становлять засоби, виготовлені на основі пімобендану, оскільки його дія полягає у посиленні скоротливої здатності серця та відповідно покращенні трофіки. Завдяки наявності позитивного іотропної і вазодилатаційної дії при серцевій недостатності пімобендан підвищує силу серцевих скорочень і зменшує як переднавантаження, так і післянавантаження.



Враховуючи позитивні результати впливу пімобендану на організм тварин за розвитку серцевої недостатності для лікувально-профілактичних заходів цієї патології необхідно застосовувати препарати, що містять вказану вище діючу речовину.

Також варто зазначити, що за дії будь-якого патологічного чинника у тварин відбувається зміна інтенсивності пероксидного окиснення ліпідів, у результаті чого відбувається накопичення в крові концентрації продуктів вільнорадикального окиснення та зниження буферної ємності крові стосовно підтримування оптимальних параметрів інтенсивності вільнорадикальних реакцій. Саме тому при розробці нашого препарату ми використали інгібітор вільнорадикального окиснення – етилметилгідроксипіридину сукцинат.

При аналізі літературних даних багатьох науковців варто відзначити, що при розробленні та впровадженні нових препаратів, в тому числі кардіологічних, необхідним етапом досліджень є проведення доклінічних випробувань [75]. Саме тому одним із завдань нашої експериментальної роботи було визначити гостру токсичність кардіопрепарату «Бендамін», оскільки це дозволить в умовах експерименту на лабораторних тваринах, визначити характер і вираженість клінічних ознак отруєння даним препаратом, за одноразового застосування у максимальних дозах [83]. За такою кількісною оцінкою показників гострої токсичності лікарських засобів можна визначити місце досліджуваних препаратів у класифікації токсичності речовин [75]. При дослідженні токсикологічних характеристик препарату «Бендамін» визначення гострої токсичності є першим етапом одержання інформації щодо його небезпечності для здоров'я тварин в умовах короткотривалої дії та отримання даних про побічні ефекти, а також встановлення смертельних доз.

Варто зазначити, що при виборі дози препарату під час вивчення гострої токсичності за умов внутрішньошлункового введення тваринам лімітуючим стало застосування максимальної дози IV класу токсичності – 5000 мг/кг.

За вивчення гострої токсичності препарату «Бендамін», у дослідах на білих щурах та мишах при внутрішньошлунковому введенні препарату в дозах 50 і 500 мг/кг маси тіла не встановлено ознак інтоксикації даним препаратом. Лише при застосуванні препарату в дозі 5000 мг/кг у тварин спостерігали короткочасне пригнічення. При повторному введенні лабораторним тваринам препарату у вказаній вище дозі спостерігали аналогічне пригнічення тварин, пов'язане з введенням в організм тварин великої кількості препарату.

Таким чином, при вивченні гострої токсичності препарату «Бендамін», у дослідах на білих мишах та щурах встановити  $DL_{50}$  за внутрішньошлункового введення не вдалося, оскільки препарат у максимальній дозі 5000 мг/кг маси тіла добре переносився тваринами без будь-яких негативних наслідків. Саме тому, згідно з класифікацією хімічних речовин за ступенем небезпечності, препарат «Бендамін» можна зарахувати до 4 класу токсичності (малотоксичні речовини) за СОУ 85.2-37-736:2011.

Наступним етапом доклінічних досліджень новоствореного препарату є визначення хронічної токсичності. При вивченні хронічної токсичності препарату «Бендамін» використовували терапевтичну, 5-кратну та 10-кратну дози. Встановлено, що препарат «Бендамін» при введенні в організм білих щурів у вищевказаних дозах, не спричиняв видимих клінічних ознак інтоксикації тварин. Варто зазначити про незначне пригнічення стану організму щурів дослідної групи, яким вводили 10-кратну дозу препарату.

Вивчення хронічної токсичності препарату «Бендамін» у дослідах на білих щурах показало, що при багаторазовому застосуванні препарату у терапевтичній, 5-кратній та 10-кратній дозах при довготривалому безперервному введенні не викликало функціональних змін в організмі піддослідних тварин.

Підсумовуючи результати клінічних, морфологічних та біохімічних показників крові, можна стверджувати, що введення піддослідним тваринам препарату «Бендамін» у терапевтичній і 5-кратній дозах впродовж 30 діб не

викликає видимих клінічних ознак інтоксикації, а досліджувані гематологічні і біохімічні показники не виходять за межі показників тварин контрольної групи.

При дослідженні гематологічних показників встановлено, що препарат у 10-кратній дозі на 30 добу досліду сприяв вірогідному зниженню кількості еритроцитів ( $P < 0,01$ ) та вмісту гемоглобіну ( $P < 0,01$ ) у крові дослідних щурів, що, можливо, зумовлено довготривалим надходженням великої кількості препарату в їхній організм.

Внутрішньошлункове введення препарату «Бендамін» у терапевтичній дозі тваринам впродовж 30 діб призвело до збільшення показника гематокриту до  $33,10 \pm 1,50$  %, тимчасом як при введенні препарату у 10-кратній дозі, навпаки, встановлено зниження гематокриту до  $29,71 \pm 2,53$  %.

При 30-добовому введенні препарату «Бендамін» щурам дослідної групи у 10-кратній дозі, спостерігалася тенденція до дещо напруженого функціонального стану печінки, на що вказувало підвищення активності специфічних для печінки ензимів аланін-амінотрансферази і аспартат-амінотрансферази на 31,6 і 7,4 %. Нерівномірне підвищення даних ензимів зумовлено тим, що АЛАТ навіть при незначних деструктивних ураженнях мембран гепатоцитів легко виділяється з них і надходить у кров. АсАТ ж міститься у мітохондріях гепатоцитів, а тому проникнення її у кров ускладнюється ще й тим, що, крім поверхневої оболонки клітини, вона повинна проникнути ще й через мітохондріальну мембрану, що буває при високих дозах препарату.

Також встановлено у сироватці крові дослідних щурів підвищення активності лужної фосфатази, яка у дослідної групи Д<sub>1</sub> збільшилася на 11 %, у дослідної групи Д<sub>2</sub> – на 25 % та у дослідної групи Д<sub>3</sub> – на 54 % відповідно.

Протеїнсинтезувальна та дезінтоксикаційна функції печінки у тварин дослідних груп, яким застосовували препарат «Бендамін» у терапевтичній та 5-кратній дозах, суттєвих змін не зазнавали, а показники, що їх характеризують, мали тенденцію до незначного зростання.

Лише при застосування препарату у 10-кратній дозі встановлено пригнічення протеїнсинтезувальної та дезінтоксикаційної функції печінки, на що вказує зниження рівня загального протеїну на 8% та вмісту сечовини на 13,5 %. При дослідженні протеїнових фракцій у сироватці крові щурів дослідних груп встановлено, що рівень альбумінів у щурів дослідної групи Д<sub>3</sub> знизився на 28 %, тимчасом як рівень глобулінів зріс на 5 % щодо показників контрольної групи.

Вірогідне зростання у сироватці крові щурів дослідної групи Д<sub>3</sub> рівня креатиніну ( $P < 0,001$ ) та зниження концентрації сечовини вказує на наявні системні порушення в роботі не тільки печінки, а й нирок.

При дослідженні відносних вагових коефіцієнтів маси внутрішніх органів встановлено, що введення препарату «Бендамін» у 10-кратній дозі призвело до достовірної зміни відносної маси печінки, селезінки. У терапевтичній та 5-кратній дозах препарат сприяв незначному збільшенні вагового коефіцієнту нирок, тимчасом як при введенні препарату у значно більшій дозі встановлено зменшення вагового коефіцієнту нирок.

Препарат «Бендамін» після введення в 5-кратній і 10-кратній дозі протягом 30 діб суттєво не впливає на функціональний стан внутрішніх органів дослідних тварин.

Отримані нами результати збігаються із даними ряду інших дослідників щодо корелятивного зв'язку між хронічною токсичністю речовин і масою тіла лабораторних тварин [75]. Відомо, що приблизно для 10 % досліджуваних речовин чутливість тварин із підвищенням маси не збільшувалась, а, навпаки, лінійно зменшувалась. Зниження маси тіла викликало зростання токсичності більшості речовин.

Препарат «Бендамін» у 5-кратній і 10-кратній дозі не впливав на результати функціональних проб, на що вказує середній час сну у щурів дослідних груп  $30,7 \pm 0,65$  і  $29,4 \pm 1,88$  хв та середній час плавання –  $11,69 \pm 1,72$  і  $12,87 \pm 1,57$  хв.

Таким чином, препарат «Бендамін» у вищевказаних дозах не володіє

вираженою хронічною токсичністю для тварин, підтвердженням цього є патологоанатомічні дослідження.

При патологоанатомічному розтині у трупів щурів контрольної та дослідних груп зовнішніх пошкоджень не було виявлено, шерстний покрив рівномірний, шерсть гладка, блискуча, природні отвори закриті без виділень. Макроскопічна та мікроскопічна структура досліджуваних внутрішніх органів (печінки, нирок, серця) збережена у всіх групах тварин. У щурів, яким застосовували 10-кратну терапевтичну дозу препарату гістологічно було встановлено порушення гемодинаміки, а також зміни дистрофічного характеру, які були переважно білкового походження, із вогнищевою локалізацією в паренхімі печінки, нирок та міокарду. Дані зміни мають здебільшого зворотний характер і є наслідком компенсаторної реакції з боку макроорганізму на введення підвищеної дози досліджуваного препарату.

Наступним етапом доклінічних досліджень нових ветеринарних лікарських засобів є визначення ступеня їх кумулятивної властивості. Оскільки здатність лікарського засобу нагромаджуватись в органах і тканинах організму тварин може призводити до виникнення гострих чи хронічних інтоксикацій, що своєю чергою спричиняють отруєння організму [122]. Таким чином, дані про кумулятивні властивості препаратів та умови, за яких розвивається кумуляція, є особливо необхідними для розуміння патогенезу інтоксикації макроорганізму. Визначення кумулятивних властивостей дає змогу за короткий термін встановити потенційну можливість препарату викликати хронічне отруєння та правильно підібрати коефіцієнт запасу при визначенні гранично допустимих доз досліджуваних препаратів.

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 виявлення здатності препарату «Бендамін» накопичуватися в

органах та тканинах білих щурів проводили визначення їх масових коефіцієнтів внутрішніх органів. За довготривалого щоденного введення Бендаміну протягом 24 діб, встановлено збільшення коефіцієнтів маси печінки, селезінки та серця, відповідно, на 5,2, 5,1 та 5,7% щодо контрольної групи. Величина коефіцієнтів маси легень та тимуса на період досліджень також зростала і відповідно коливалася у межах  $8,7 \pm 0,45$  і  $2,42 \pm 0,7$  проти контрольної групи  $8,3 \pm 0,31$  і  $2,25 \pm 0,23$ .

При вивченні впливу Бендаміну на показники крові щурів було встановлено, що препарат стимулював роботу кісткового мозку, що проявлялося у зростанні кількості еритроцитів та рівня гемоглобіну у тварин дослідної групи відповідно на 5,5 та 5,0 % порівняно з тваринами контрольної групи. Поряд із тим було встановлено підвищення концентрації загального протеїну на 5,3 %. Активність амінотрансфераз у сироватці крові щурів дослідної групи на 24 добу досліду за вивчення кумулятивних властивостей препарату також зростала на 13 і 8 % щодо контрольної групи.

При аналізі лейкоцитарного профілю у щурів на 24 добу досліду, встановлено вірогідне зниження кількості еозинофілів та моноцитів відповідно на 1,1 та 1,3 % щодо показників контрольної групи.

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.

Для досліджень використовували доксорубіцинову модель, яка, на думку багатьох авторів [121], найбільш адекватно відтворює серцеву недостатність різного ступеня важкості. Доксорубіцин – антибіотик, який володіє цитостатичним ефектом. Механізм його дії полягає у взаємодії з ДНК, утворенні вільних радикалів і пригніченні синтезу нуклеїнових кислот. Дія доксорубіцину та розвиток гіпоксії супроводжуються активацією оксидативного стресу та посиленням вільнорадикальних процесів, а також зміною обміну вуглеводів, білків та ліпідів [237].

Патогенез розвитку серцевої недостатності, викликаній введенням

доксорубіцину, має різноманітний характер. Деякі автори припускають, що пошкодження міокарду відбувається за рахунок утворення вільних радикалів та активних форм кисню, що у подальшому призводить до пошкодження мембран клітин, розвитку апоптозу та некрозу кардіоміоцитів. Кардіотоксичний вплив наростаючої дози доксорубіцину супроводжується поступовим збільшенням кількості пошкоджених кардіоміоцитів, зниженням скоротливості міокарда лівого шлуночка, його ексцентричним ремоделюванням [121].

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

При дослідженні морфологічних показників крові щурів за змодельованої серцевої недостатності встановлено вірогідне зниження кількості еритроцитів на 34,7 %. Зниження кількості еритроцитів у крові щурів дослідної групи вказує про розвиток анемії. Такі зміни, очевидно, пов'язані з тим, що доксорубіцин сприяє розвитку оксидативного стресу, який своєю чергою негативно впливає на кардіоміоцити. Подібні зміни кількості еритроцитів у крові тварин за доксорубіцин-індукованої кардіоміопатії наводять і інші автори [118, 123].

Відомо, що рівень гемоглобіну перебуває в прямій залежності від кількості еритроцитів. Згідно з нашими дослідженнями встановлено, що рівень гемоглобіну крові щурів за змодельованої серцевої недостатності знижувався порівняно із клінічно здоровими тваринами майже на 24,2 % [35].

Отримані нами результати експериментальних досліджень на щурах збігаються з висновками інших авторів про провідну роль тканинної гіпоксії у патогенезі доксорубіцин-індукованої кардіоміопатії [36, 256].

За експериментальної моделі розвитку серцевої недостатності у щурів першої дослідної групи встановлено вірогідне зниження кількості лейкоцитів на 22,2 %, що, очевидно, пов'язано зі зниженням імунітету та

пригніченням утворення лейкоцитів у кістковому мозку на фоні оксидативного стресу, викликаного введенням доксорубіцину.

Відомо, що печінка є одним із провідних органів регулювання ліпідного та вуглеводного депо глікогену. Зміна її функціонального стану супроводжується порушенням обміну речовин [92]. Тому важливим при оцінці функціонального стану печінки організму тварин є визначення активності амінотрансфераз (АлАТ та АсАТ), лужної фосфатази та холестерину.

При оцінці біохімічних показників крові щурів, інтоксикованих доксорубіцином, було встановлено, що у тварин першої дослідної групи мало місце достовірне щодо інтактних щурів підвищення активності індикаторних ензимів цитолізу АлАТ, АсАТ і ЛДГ: активність АлАТ зросла на 34,2 %, активність АсАТ – на 21,7 %, активність ЛДГ – на 29 %. Застосування доксорубіцину, як моделі розвитку кардіоміопатії позначалось на протеїнсинтезувальній функції печінки: відзначали вірогідне зниження рівня загального протеїну на 10 % достовірне щодо інтактних тварин. Це підтверджує той факт, що продукти ліпопероксидації, що утворюються при введенні доксорубіцину в організм щурів, через свою високу прооксидантну активність посилюють розпад протеїнів та зменшують їхній синтез.

Уміст сечовини сироватки крові щурів дослідної групи вірогідно знижувався на 12,6 % достовірне щодо контрольної групи, що вказує на порушення сечовиноутворювальної функції печінки.

Підвищення вмісту креатиніну на 11,4 % у сироватці крові щурів дослідної групи, очевидно, може вказувати не тільки на посилене використання амінокислот для відновлення пошкоджених тканин токсичними сполуками, а також на правдоподібне порушення функції нирок внаслідок токсичного ураження доксорубіцином.

При дослідженні вмісту холестерину встановлено, що за розвитку експериментальної кардіоміопатії у щурів дослідної групи підвищувався його рівень в 1,61 разу, що може вказувати на зниження активності печінкової



триацилгліцеридної ліпази [45].

Доцільним, на нашу думку, було також дослідити активність ензиму – креатинфосфокінази. Даний ензим локалізується в кардіоміоцитах та каталізує реакцію перенесення залишку фосфатної кислоти з АТФ на креатин з утворенням креатинфосфату, який своєю чергою є енергетичним субстратом для серця. Креатинфосфокіназа є специфічним і чутливим маркером пошкодження міокарда. Переорієнтація окисного метаболізму в міокарді на анаеробний шлях внаслідок інтоксикації щурів доксорубіцином та ураження їх серцевого м'яза відображалась підвищенням активності креатинфосфокінази МВ в сироватці крові щурів першої дослідної групи на 59 % порівняно з показниками, взятими у контрольній групі щурів.

Механізм пошкодження серця щурів доксорубіцином пов'язують насамперед з розвитком оксидативного стресу, ушкодженням мітохондрій, а також порушенням метаболізму іонів і структури ДНК, експресією кардіальних генів, апоптозом, дією цитокінів, дисфункцією саркоплазматичного ретикулула і епітелію судин. Також ряд авторів вказують про те, що доксорубіцин безпосередньо може пошкоджувати мембрани клітин. Більшість дослідників як домінуючий патогенетичний механізм ушкодження серця розглядають активацію доксорубіцином пероксидного окиснення ліпідів. Дистрофічні зміни, які виникають в серцевому м'язі, лежать в основі енергетично-динамічної недостатності серця [44, 46, 51, 63].

Як вказують ряд авторів [124, 143, 144, 145, 149-151], за експериментальної кардіоміопатії у щурів, викликаній введенням доксорубіцину, спостерігається активація вільнорадикальних процесів у тканинах серця дослідних щурів, на що вказує інтенсифікація процесів окиснення протеїнів і ліпідів, зменшення активності антиоксидантних ензимів.

Згідно з проведеними дослідженнями ми також встановили, що за доксорубіцинової інтоксикації у щурів посилюються процеси ПОЛ, на що вказує підвищений вміст гідроперекисів ліпідів на 47,4 %, дієнових

кон'югатів – на 21,4 % та ТБК-активних продуктів – на 24,9 % щодо тварин контрольної групи.

Відомо два шляхи утворення активних форм кисню за розвитку доксорубіцинової інтоксикації у тварин. Ензимний шлях утворення активних форм кисню полягає у тому, що доксорубіцин завдяки своєму високому окисно-відновному потенціалу забирає електрони від першого комплексу дихального ланцюга, що у подальшому призводить до запуску циклічних окисно-відновних перетворень молекули доксорубіцину та сприяє утворенню великої кількості активних форм кисню [256]. Другий шлях утворення великої кількості активних форм кисню під впливом доксорубіцину – неензимний, пов'язаний взаємодією доксорубіцину із залізом з утворенням комплексу, що здатний відновлювати Оксиген до супероксид-аніон радикалу та гідроген пероксиду [121]. Активація процесів вільнорадикального окиснення призводять до порушення фізико-хімічної структури та властивостей мембран, інгібуванню мембранозв'язаних та цитоплазматичних ензимів, а також порушенню біоенергетичних процесів, що у подальшому сприяє розвитку оксидативного стресу, який є важливим патогенетичним фактором розвитку багатьох патологічних процесів [96].

За доксорубіцинової кардіоміопатії у щурів спостерігається зменшення активності антиоксидантних ензимів у крові тварин. Зокрема, активність каталази зменшується на 36,9 % ( $P \leq 0,001$ ), а активність СОД – на 20,3 % ( $P \leq 0,001$ ).

При дослідженні активності глутатіонової ланки системи антиоксидантного захисту встановлено аналогічні зміни, як і при дослідженні активності каталази та СОД. Так, встановлено, що вміст одного з найважливіших антиоксидантів глутатіонової системи – відновленого глутатіону знизився на 16,3 %, тимчасом як активність ензимної ланки глутатіонової системи знизилася відповідно на 17,4 % глутатіонпероксидази та 24,3 % глутатіонредуктази, що пояснюється токсичною дією доксорубіцину на організм білих щурів. Імовірно, це пов'язано з тим, що за

доксорубіцинової кардіоміопатії відбувається порушення функціонування енергетичної системи клітини, в результаті чого пригнічується розвиток компенсаторних механізмів, що спрямовані на підтримання функціонального стану організму в умовах стресу. Доксорубіцин реалізує свою антинеопластичну активність шляхом інтеркаляції в структуру ДНК і продукції активних форм кисню [256]. Надмірна продукція вільних радикалів призводить до розвитку кардіо-, нефро- і гепатотоксичності.

На тлі змодельованої серцевої недостатності у першій дослідній групі щурів виявляли погіршення загального стану, зниження апетиту та поведінкової активності. У даних тварин маса тіла на кінець дослідження знизилася на 14 %, а маса серця – на 26 % щодо контрольних величин.

Отримані нами результати гістологічних досліджень на щурах збігаються з висновками інших авторів про токсичний вплив доксорубіцину на внутрішні органи тварин, зокрема серця, печінки та нирок. Мікроскопічно у міокарді виявляли набряк, м'язові волокна з ознаками атрофії, дистрофічно-некротичних змін. У печінці відзначили ураження дистрофічного характеру, переважно білкову, рідше жирову дистрофію гепатоцитів із застійними явищами у кровоносних судинах. У нирках виявляли розвиток зернистої дистрофії нефроепітеліоцитів звивистих каналців з ознаками нефронекрозу та гістіоцитарно-макрофагальною інфільтрацією стромы.

Отже, проведені дослідження доксорубіцинової інтоксикації білих щурів вказують на те, що на тлі порушення серцевої функції та на тлі застійних явищ порушується функція не лише печінки, а й нирок (так званий кардіоренальний синдром при серцевій недостатності).

На прогресування загальнотоксичних процесів у організмі щурів за умов доксорубіцинової інтоксикації вказує вірогідна втрата маси тіла щодо вихідних значень, на що вказують і інші автори [256].

Застосування препаратів «Хартмедин» та «Бендамін» пом'якшувало прояви функціональної неспроможності серця, печінки та нирок за умов доксорубіцинової інтоксикації.

Ми припускаємо, що вибіркоче блокування активних форм кисню специфічними антиоксидантними чинниками повинно суттєво знизити токсичність доксорубіцину щодо нормальних клітин організму, а також за розвитку кардіоміопатії у тварин. Саме тому для досліджень було використано антиоксидантні сполуки, що тривалий час застосовують у ветеринарній медицині.

До складу новоствореного кардіологічного препарату «Бендамін» входять дві діючі речовини: пімобендан та етилметилгідроксипіридину сукцинат. Перший має позитивну інотропну дію і виражену вазодилатаційну дію, а другий – виражену антиоксидантну дію.

При застосуванні препаратів «Хартмедин» та «Бендамін» щурам дослідних груп за умов доксорубіцинової інтоксикації встановлено підвищенні кількості еритроцитів, лейкоцитів та вмісту гемоглобіну у крові даних тварин.

Поряд із дослідженням величин показників червоної крові, що характеризують стан гемопоетичної функції кісткового мозку тварин за дії препаратів «Хартмедин» та Бендамін», ми досліджували і показники протеїнсинтезувальної функції печінки щурів, адже встановлено, що за експериментальної інтоксикації доксорубіцином знижується рівень загального протеїну та його альбумінової фракції. У крові щурів, яким вводили препарат «Бендамін», рівень загального протеїну зростав до  $60,84 \pm 2,78$  г/л, тимчасом як при застосуванні препарату «Хартмедин» –  $59,25 \pm 4,15$  г/л. Рівень альбумінів у крові щурів обох дослідних груп, яким вводили препарати зростав, однак дещо вищим був у третьої дослідної групи, яким вводили препарат «Бендамін», що пов'язано з тим, що до складу препарату входить антиоксидант, який нейтралізує утворення вільних радикалів та попереджає розвитку оксидативного стресу за доксорубіцинової інтоксикації.

Важливе значення має вивчення впливу дослідних препаратів на функціональний стан печінки щурів. Після застосування хартмедину щурам

дослідної групи D<sub>2</sub> встановлено поступову нормалізацію активності амінотрансфераз. Це вказує на неповне відновлення морфологічного стану печінки. Лише при застосуванні препарату «Бендамін» активність амінотрансфераз на кінець досліду доходила до фізіологічних величин. Зменшення цитолітичних процесів у серцевому м'язі та печінці щурів відображалось зниженням активності маркерних ензимів цитолізу АсАТ та АлАТ.

Варто зазначити, що при застосуванні препаратів «Хартмедин» та «Бендамін» рівень холестерину знизився на 30,7 і 36,3 %, тимчасом як активність креатинфосфокінази МВ – на 9,7 і 15,3 % щодо показників крові щурів, уражених доксорубіцином.

Отже, застосовування препарату «Бендамін» сприяло вірогіднішому зниженню специфічного і чутливого маркера пошкодження міокарда – ензиму креатинфосфокінази МВ, що пов'язано з комбінованою дією двох діючих речовин: пімобендану та антиоксиданту – етилметилгідроксипіридин сукцинату.

Застосування препарату «Бендамін» демонструвало чітку тенденцію до покращення активності системи антиоксидантного захисту організму щурів, що вказує про переваги застосування поряд з пімобенданом антиоксиданту – етилметилгідроксипіридину сукцинату, порівняно із застосування препарату, який у своєму складі містив тільки діючу речовину – пімобендан.

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 % щодо показників інтоксикованих щурів. Відомо що глутатіон є одним з універсальних регуляторів біохімічного і фізіологічного гомеостазу організму тварин. Він є важливим компонентом низькомолекулярної системи антиоксидантного захисту, його відновлена форма складається із залишків глютамінової кислоти, цистеїну та глікоколу.

Глутатіоновий статус є одним з основних компонентів підтримки редокс-гомеостазу в клітині. Співвідношення вмісту відновленої, а також окисненої форми глутатіону в нормі становить 10 : 1, а зменшення співвідношення є маркером оксидативного стресу [8, 328, 332, 336, 340, 341]. Системі глутатіону належить провідна роль у підтримці клітковинного редокс-гомеостазу.

Застосування препаратів «Хартмедин» та «Бендамін» сприяло підвищенню ензимної ланки глутатіонової системи, а саме таких ензимів як глутатіонпероксидази та глутатіонредуктази. Варто зазначити, що активність даних ензимів у крові тварин вірогідно зростала у третьої дослідної групи, яким вводили препарат «Бендамін». Аналогічні зміни спостерігали також у гомогенаті міокарду, де відповідно активність даних ензимів підвищилася до  $6,37 \pm 0,37$  нмоль/хв  $\times$  мг протеїну (ГП) і  $0,51 \pm 0,10$  мкмоль/хв  $\times$  мг протеїну (ГР).

Позитивний вплив препаратів «Хартмедин» та «Бендаміну» проявлявся також і при дослідженні активності СОД і каталази. Встановлено підвищення активності даних ензимів у крові дослідної групи Д<sub>2</sub> на 13,7 і 28 % та групи Д<sub>3</sub> відповідно на 46,3 і 64,6 % порівняно зі щурами, яким здійснювали експериментальну інтоксикацію доксорубіцином.

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

Підтвердження цього також є результати процесів пероксидного окиснення ліпідів в організмі щурів за експериментального доксорубіцинового токсикозу та дії препаратів «Хартмедину» і «Бендаміну». Встановлено, що при застосуванні препарату «Хартмедин» рівень дієнових кон'югатів у крові другої дослідної групи знизився до  $0,030 \pm 0,003$  ммоль/л, тимчасом як при застосуванні препарату «Бендамін» рівень показника

знизився до  $0,025 \pm 0,002$  ммоль/л.

При дослідженні рівня гідроперекисів ліпідів та ТБК-активних продуктів у крові третьої дослідної групи щурів, яким вводили препарат «Бендамін», встановлено зниження їхнього рівня до фізіологічних величин. Таким чином, пригнічення процесів пероксидного окиснення ліпідів за лікування тварин препаратом «Бендамін» зумовлене активацією в організмі інтоксикованих щурів метаболічних процесів, у яких беруть участь ензими, в тому числі й ензими-антиоксиданти, що каталізують процеси окиснення і фосфорилювання, а також посиленням еритропоетичної функції кісткового мозку.

На тлі змодельованої доксорубіцинової інтоксикації застосування препаратів «Хартмедин» та «Бендамін» призвело до збільшення маси тіла на 2 і 6% та маси серця – на 20 і 25% порівняно з інтоксикованими щурами, яких не лікували. Порівнюючи дані показники із аналогічними показниками щурів з модельованою доксорубіциновою кардіоміопатією, спостерігався позитивний вплив препаратів дослідних препаратів на загальний стан тварин обох дослідних груп.

Результати гістологічних досліджень відповідали вищеописаній картині поліпшення та характеризувалися зменшенням розміру й чисельності вогнищ некрозу, дистрофічних, цитолітичних змін, гемодинамічних розладів у печінці, серці та нирках, а також підвищенням інтенсивності процесів їх регенерації під впливом препарату «Бендамін».

Завдяки відповідному складу препарат «Бендамін» оптимізує роботу та функцію серця як у фізіологічних умовах, так і внаслідок патології, а також запобігає дії на серце шкідливих екзо- та ендогенних чинників. Саме тому в подальшому ми використовували препарат «Бендамін» для лікування собак, хворих на серцеву недостатність.

За результатами аналізу журналів звітності у клініках ветеринарної медицини міста Львова у період 2016–2019 рр. було встановлено, що дана патологія проявлялася у 7,8–12,7 % обстежених тварин. Розвиток серцевої

недостатності у собак супроводжувався різноманітними симптомами залежно від стадії процесу. Варто зазначити, що температура тіла у хворих тварин перебувала в межах фізіологічних параметрів, тимчасом як частота пульсу та дихання були збільшені порівняно з здоровими собаками, що є наслідком активації компенсаторних механізмів.

Проведені комплексні дослідження показали, що в собак за серцевої недостатності характерними є зміни морфологічного та біохімічного складу крові.

При дослідженні гемопоезу нами встановлено, що у собак за серцевої недостатності, кількість еритроцитів зросла на 18,2 %, тимчасом як рівень гемоглобіну відповідно знизився на 1,8 %. При визначенні індексів червоної крові у хворих собак до лікування встановлено зниження середнього вмісту гемоглобіну в еритроциті та середнього об'єму еритроцитів. Дані зміни зумовлені пригніченням синтезу гемоглобіну в нормобластах та затриманням дозрівання і виходу формених елементів крові у кров'яне русло хворих собак. Збільшення середньої концентрації гемоглобіну в еритроцитах у хворих собак є компенсаторною реакцією організму, що спрямована на забезпечення в умовах гіпоксії тканин киснем. Також встановлено, що гематокритна величина у дослідної групи собак із клінічними ознаками серцевої недостатності знизилася на 14,8 %.

У дослідної групи собак, яким проводили лікування, використовуючи препарат «Бендамін», встановлено нормалізацію морфологічних показників крові, де відповідно кількість еритроцитів становила  $5,8 \pm 0,06$  Т/л, а рівень гемоглобіну –  $143,5 \pm 4,7$  г/л. Застосування препарату «Бендамін» сприяло поступовому відновленню функціонального стану кровотворної системи у собак за серцевої недостатності. На це також вказують індекси червоної крові собак після проведеного курсу лікування, де відповідно встановлено збільшення середнього вмісту гемоглобіну в еритроциті до  $24,7 \pm 0,69$  пг та середнього об'єму еритроцитів до  $82,7 \pm 4,0$  мкм<sup>3</sup>.



Однією з найважливіших умов підтримання фізіологічного статусу і здоров'я собак є ефективне функціонування імунокомпетентної системи. Вона відображає сукупність діючих імунологічних реакцій на зовнішні та внутрішні антигени та є важливим медіаторним механізмом впливу екологічних, годівельних, генетичних та інших факторів на здоров'я собак [98].

Лейкоцитарний профіль крові хворих собак відображає загальну реактивність їх організму. Показники лейкоцитарного профілю крові, що впливають на резистентність тварин, відображають у лейкограмі [119].

Встановлено, що кількість лейкоцитів у крові хворих собак підвищилася на 5,5 %, що характерним є при деяких видах серцевої недостатності у тварин. Таке зростання кількості лейкоцитів є наслідком відповіді імунної системи собак на пошкодження серцевого м'язу та розвитку серцевої недостатності.

Поряд з цим відзначаємо зниження кількості еозинофілів на 2,6 % та лімфоцитів – на 11,9 % з одночасним підвищенням нейтрофілів та моноцитів. Так, відсоток паличкоядерних нейтрофілів зріс на 2,3 %, тимчасом як сегментоядерних – на 16,3 % відповідно.

Аналіз літератури показав, що описані експерименти щодо розвитку серцевої недостатності у собак на показники лейкоцитарного профілю є аналогічними [2, 5, 6, 62, 71 ].

При застосуванні кардіопрепарату «Бендаміну» встановлено зниження відсотку як сегментоядерних, так і паличкоядерних нейтрофілів.

Отже, застосування хворим на серцеву недостатність собакам кардіопрепарату «Бендамін» мало позитивний вплив на відновлення процесу кровотворення та нормалізацією морфологічних показників крові. Дані зміни морфологічних показників крові пояснюються комбінованою дією двох складників препарату: пімобендану та етилметилгідроксипіридин сукцинату.

За серцевої недостатності у сироватці крові собак встановлено підвищення активності амінотрансфераз (АлАТ на 59,2 %, АсАТ

– на 51,9 %). При цьому встановлено і підвищення активності лужної фосфатази, що у комплексі є додатковим підтвердженням змін з боку серцевого м'язу. Активність ЛДГ підвищилася у крові хворих собак на 23,5 %.

Незначні зміни вмісту загального білірубіну та сечовини у сироватці крові хворих собак вказують на початкову стадію розвитку патології печінки із порушенням її функції внаслідок застійних явищ у малому колі кровообігу. На це також вказує зниження рівня загального протеїну у крові хворих собак, який відповідно становив  $57,2 \pm 3,57$  г/л проти контрольної групи  $63,5 \pm 4,15$  г/л.

На основі порушення серцевої функції та на тлі застійних явищ порушується функція не лише печінки, а й нирок (так званий кардіоренальний синдром за серцевої недостатності). На це вказує зростання вмісту сечовини та креатиніну відповідно на 38,5 та 36,9 % порівняно з тваринами контрольної групи.

Застосування препарату «Бендамін» пом'якшувало прояви функціональної неспроможності серця, печінки, а також і нирок, на що вказують проведені біохімічні дослідження.

Відомо, що маркерами порушення цілісності клітинних мембран є органо- і органелоспецифічні ензими, що з'являються в крові у значній кількості [27]. Серед них інформативними є амінотрансферази. Як відомо, вміст амінотрансфераз у сироватці крові тварин та позаклітинному просторі тканин є відносно низьким. Лише при пошкодженні плазматичних мембран або підвищенні клітинної проникності відбувається ряд змін всередині клітини та завершується пошкодженням клітинних органел і виходом ензимів з цитозолю. Їх вміст у сироватці крові вказує на ступінь пошкодження плазматичних мембран клітини. На основі застосування препарату «Бендамін» хворим собак встановлено зниження активності АсАТ, АлАТ та ЛДГ у сироватці крові собак, на що вказує зменшення цитолітичних процесів у серцевому м'язі та печінці.

На відновлення метаболічної функції печінки хворих собак за серцевої недостатності вказує збільшення вмісту загального протеїну та концентрації сечовини на кінець досліджу. Поліпшення енергозабезпечення тканин та органів собак під впливом препарату «Бендамін» проявлялося підвищенням рівня глюкози до  $3,93 \pm 0,15$  ммоль/л щодо показника, взятого у хворих собак дослідної групи до лікування ( $3,77 \pm 0,14$  ммоль/л).

Зміна показників антиоксидантної системи організму собак за розвитку серцевої недостатності були такими ж, як і при змодельованій серцевій недостатності у щурів шляхом введення доксорубіцину.

Встановлено, що розвиток серцевої недостатності у собак супроводжується посиленням процесів пероксидного окиснення ліпідів та утворенням великої кількості вільних радикалів, які своєю чергою сприяють до розвитку оксидативного стресу. У крові хворих собак виявляли підвищення вмісту ДК на 86,7 % та ТБК-активних продуктів на 45,2 % щодо показників здорових тварин. Менше зростання ТБК-активних продуктів, стосовно дієнових кон'югатів, можливо, зумовлене тим, що ДК утворюються на ранніх стадіях пероксидного окиснення ліпідів, тимчасом як ТБК-активні продукти – на пізніх стадіях. У результаті нагромадження в клітинах вторинних та кінцевих продуктів ПОЛ та модифікації за їх участі протеїнів, пригнічується активність ензимної ланки антиоксидантної системи: каталази та супероксиддисмутази.

Отримані результати досліджень свідчать про порушення стану окиснювального балансу в серці собак за розвитку серцевої недостатності. Так, активність супероксиддисмутази та каталази у крові хворих собак знизилася відповідно на 29,6 і 28,6 % щодо контрольної групи тварин.

Отже, за розвитку серцевої недостатності у собак, порушується рівновага у комплексі Антиоксидантна система  $\leftrightarrow$  Пероксидне окиснення ліпідів, що у подальшому веде до ускладнення перебігу даного захворювання.

Встановивши, що в процесі розвитку серцевої недостатності у собак настають розлади ПОЛ, ми дійшли висновку, що для пригнічення надмірних вільнорадикальних реакцій в їх організмі необхідно застосовувати препарати з вираженою антиоксидантною дією, які здатні пригнічувати процеси радикалоутворення.

Саме тому застосування препарату «Бендамін» дало позитивні результати щодо нормалізації показників системи антиоксидантного захисту організму собак за розвитку серцевої недостатності.

Проведені нами дослідження підтверджують доцільність застосування препарату «Бендамін» собакам за розвитку серцевої недостатності. При проведеному лікуванні собак дослідної групи встановлено підвищення активності ензимів системи антиоксидантного захисту, а також пригнічення процесів пероксидації.

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.

Аналіз отриманих результатів дослідження, їх узагальнення та порівняння з наявними повідомленнями літератури дають нам право дійти наступних висновків.

## ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі, відповідно до поставлених мети та завдань, вперше проведено фармако-токсикологічну оцінку нового кардіопрепарату «Бендамін», виготовленого на основі інгібітора фосфодіестерази-3 та етилметилгідроксипіридин сукцинату. На основі експериментально отриманих даних доведено ефективність препарату та науково обґрунтовано його застосування собакам за розвитку серцевої недостатності.

1. Визначення гострої токсичності препарату «Бендамін» показало, що при внутрішньошлунковому введенні даний препарат належить до 4 класу токсичності,  $DL_{50}$  становить понад 5000 мг/кг. Він не володіє кумулятивною дією, коефіцієнт кумуляції становить 8,31 одиниці.

2. Дослідження хронічної токсичності препарату «Бендамін» на білих щурах вказує на те, що тривале 30-добове його введення у терапевтичній дозі або у 5-кратній дозі, не викликає клінічних ознак отруєння, про що свідчать фізіологічні межі коливань досліджуваних морфологічних та біохімічних показників крові щурів.

3. Тривале введення щурам препарату «Бендамін» у 10-кратній дозі супроводжується незначним пригніченням фізіологічного стану організму, на що вказує зниження загальної кількості еритроцитів і вмісту гемоглобіну на 10,1 % на тлі підвищення кількості лейкоцитів на 59,8 % ( $P < 0,001$ ). Крім цього встановлено зниження функціонального стану печінки, про що свідчить вірогідне зменшення вмісту загального протеїну на 8,0 % і сечовини – на 13,5 %, також підвищення активності АлАТ, АсАТ і лужної фосфатази на 31,6 %, 7,4 % і 53,9 % відповідно. Встановлено вірогідні зміни коефіцієнтів маси печінки та селезінки.

4. За умов уведення щурам 10-кратної терапевтичної дози Бендаміну спостерігається порушення гемодинаміки різних органів на тлі дистрофічних змін, білкового походження, із вогнищевою локалізацією в паренхімі печінки, нирок та міокарду. Встановлені зміни є наслідком

компенсаторної реакції з боку макроорганізму на введення підвищеної дози досліджуваного препарату і мають здебільшого зворотний характер.

5. Розвиток серцевої недостатності у щурів за введення доксорубіцину, викликає порушення функціонального стану організму, на що вказує зменшення у крові кількості еритроцитів на 34,7 % ( $P < 0,001$ ), вмісту гемоглобіну – на 24,2 % ( $P < 0,001$ ), кількості лейкоцитів – на 22,2 % ( $P < 0,05$ ), підвищення активності креатинфосфокінази на 59,0 % ( $P < 0,001$ ), вмісту креатиніну і холестерину – на 11,4 і 61,1 % відповідно ( $P < 0,05-0,001$ ).

6. За доксорубіцинової інтоксикації у щурів пригнічується функціональний стан печінки (вміст загального протеїну знижується на 9,6 %, альбумінів – на 27,2 %, а активність АлАТ і АсАТ зростає відповідно на 34,2 і 21,7 %). Крім цього, виявлено зниження активності САЗ у щурів (СОД на 30,3 %, КТ – на 36,9 %, ГП – на 17,4 %, ГР – на 24,3 %, відновлений глутатіон – на 16,3 %) спостерігається посилення процесів ПОЛ (підвищення гідроперекисів ліпідів на 47,3 %, дієнових кон'югатів – на 21,4 %, ТБК-активних продуктів – на 24,9 %).

7. Уведення щурам препаратів «Бендамін» та «Хартмедин», на тлі змодельованої серцевої недостатності покращує функціональний стан організму за рахунок нормалізації фізіологічних показників крові, протеїнсинтезувальної функції печінки, стану САЗ та інтенсивності процесів ПОЛ. Кращий лікувальний ефект виявлено при застосуванні препарату «Бендамін».

8. У собак із проявом серцевої недостатності встановлено збільшення кількості еритроцитів на 18,2 % ( $P < 0,001$ ), лейкоцитів – на 5,5 % на тлі зниження гематокриту на 11,6 % ( $P < 0,05$ ). Серед біохімічних показників крові спостерігається підвищення активності АлАТ на 59,0 % ( $P < 0,001$ ), 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 % ( $P < 0,001$ ), холестерину – на 26,0 % ( $P < 0,001$ ), зниження вмісту глюкози на 8,3 % ( $P < 0,05$ ) відповідно. Застосування хворим собакам препарату «Бендамін» покращує кровоплин у коронарних судинах і

сприяє нормалізації морфологічних та біохімічних показників крові.

9. Застосування препарату «Бендамін» собакам з серцевою недостатністю сприяє активізації ензимної ланки САЗ, на що вказує зростання у сироватці крові активності КТ на 53 % ( $P < 0,001$ ) та СОД – на 34,2 % ( $P < 0,001$ ), а також пригнічення процесів ПОЛ (зниження рівня ДК на 48,2 % ( $P < 0,001$ ) і ТБК-активних продуктів – на 30 % ( $P < 0,001$ ).

## ПРОПОЗИЦІЇ ВИРОБНИЦТВУ

1. За розвитку серцевої недостатності у собак рекомендується застосовувати препарат «Бендамін» у дозі 20 мг/кг маси тварини впродовж 30 діб.

2. Для оцінки клініко-функціональних зрушень та адаптивних можливостей серцево-судинної системи у собак за розвитку серцевої недостатності доцільно в арсенал діагностичних методів включати вивчення показників системи антиоксидантного захисту.

3. Теоретичні дані роботи можуть бути використані при вивченні курсів «Ветеринарна фармакологія», «Клінічна фармакологія» та «Ветеринарна токсикологія» студентами факультетів ветеринарної медицини, які навчаються за спеціальністю 211 «Ветеринарна медицина» СВО (ступінь вищої освіти) «Магістр», та слухачами післядипломної освіти.



## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ЛІТЕРАТУРИ

1. Абдулкадырова, К. М. (2004). Гематология: Новейший справочник. М.: Изд-во Эксмо, 928.
2. Абрамова, М. Г., Бриллиант, М. Д., Бронштейн, М. И. (2002). Руководство по гематологии: в 3 т. Т.1. М.: Ньюдиамед, 280.
3. Анікєєва, Д. О. (2012). Показники системи антиоксидантного захисту у хворих на постінфарктний кардіосклероз, сполучений з неалкогольним стеатогепатитом в динаміці загальноприйнятого лікування. *Український медичний альманах*, 15(4), 27–29.
4. Андрєєва, Л. В., Вербицький, П. І., Огородник, Н. З. (2004). Фізіолого-біохімічні методи досліджень у біології, тваринництві та ветеринарній медицині: довідник. Л., 399.
5. Анников, В. В., Михалкин, А. С., Анникова, Л. В. (2019). Динамика биохимических изменений у собак, больных эндокардиозом атриовентрикулярных клапанов на доклинической стадии при терапии ингибитором АПФ и антагониста альдостерона. *Международный вестник ветеринарии*, 1, 133–139.
6. Анников, В. В., Михалкин, А. С., Анникова, Л. В., Платицына, Е. С. (2019). Динамика некоторых биохимических показателей у собак, больных эндокардиозом атриовентрикулярных клапанов на доклинической стадии при использовании ингибитора АПФ и антагониста аль-201достерона. *Вопросы нормативно-правового регулирования в ветеринарии*, 1, 201–203.
7. Афанасьева, Н. Ю. (2013). Вычислительные и экспериментальные методы научного эксперимента. М.: Кнорус, 330.
8. Бабінець, Л. С., Галабіцька, І. М. (2013). Оксидативний стрес і система антиоксидантного захисту в патогенезі формування терапевтичної патології. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*, 1, 7–10.
9. Бардюкова, Т. В. Роль симпатoadреналовой системы в патогенезе

хронической сердечной недостаточности у собак. *Материалы 12-го Московского Всероссийского ветеринарного конгресса*, 4–6.

10. Беленічев, І. Ф., Левицький, Є. Л., Коваленко, С. І. (2002). Антиоксидантна система захисту організму (огляд). *Современные проблемы токсикологии*, 3, 29–31.

11. Бойко, Л. А., Фіра, Л. С., Герасимець, І. І. (2014). Застосування мексидолу для корекції порушень біоенергетичних процесів за умов одночасного ураження щурів карбофосом і тетрахлорметаном. *Медична та клінічна хімія*, 16(4), 94.

12. Бокарёв, А. Н. (2017). Гипертрофическая кардиомиопатия и дилатационная кардиомиопатия. Часть 2. [Электронный ресурс]. УЦ «ЗООВЕТ». Режим доступа: <https://www.youtube.com/watch?v=FbgFkDsHnKc>.

13. Бобінець, Л. С., Галабіцька, І. М. (2013). Оксидативний стрес і система антиоксидантного захисту в патогенезі формування терапевтичної патології. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*, 1, 7–10.

14. Білецький, С. В., Ковальчук, Л. Ю., Петринич, О. А., Казанцева, Т. В. (2013). Показники прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу та вміст монооксиду нітрогену у крові хворих на гіпертонічну хворобу в поєднанні з ішемічною хворобою серця. *Буковинський медичний вісник*, 17, 3(2), 125–128.

15. Вархоляк І. С. (2016). 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*, 18, 3(71), 261–265.

16. Вархоляк, І. С., Гутий, Б. В. (2019). Ступінь кумуляції препарату “Бендамін” в організмі білих щурів. *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького. Серія: Ветеринарні науки*, 21(94), 82–85.

17. Вархоляк, І. С., Гутий, Б. В. (2019). 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, 21(95), 98–101.

18. Вархоляк, І. С., Гутий, Б. В. (2019). Гостра і хронічна токсичність кардіопрепарату “Бендамін”. *Науково-технічний бюлетень Державного науково-дослідного контрольного інституту ветеринарних препаратів та кормових добавок і Інституту біології тварин*, 20(2), 294–302.

19. Вархоляк, І. С., Гутий, Б. В. (2017). 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*, 13–14.

20. Вархоляк, І. С., Гутий, Б. В., Соловодзінська, І. Є. (2018). Доклінічні дослідження ліпосомального препарату «Бутаселмевіт». *Матеріали міжнародної науково-практичної конференції «Актуальні проблеми сучасної біології, тваринництва та ветеринарної медицини» 4–5 жовтня 2018 р. Біологія тварин*, 20(3), 137.

21. Вархоляк, І. С., Гутий, Б. В. (2018). Визначення гострої токсичності препарату "Бендамін" на лабораторних тваринах. *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького. Серія: Ветеринарні науки*, 20(92), 209–212.

22. Вингфілд, В. Е. (2000). Секреты неотложной ветеринарной помощи. СПб.: «Издательство БИНОМ» - «Невский Диалект», 608.

23. Власенко, Н. О. (2013). Вміст глутатіону в еритроцитах і кістковому мозку тварин при застосуванні мексидолу за умов гострого стресу. *Запорозький медичинський журнал*, 2, 10–13.

24. Власенко, Н. О., Важничка, О. М. (2013). Вплив 2-етил-6-метил-3-оксипіридину сукцинату на регенераторну реакцію еритрону при гострій крововтраті. *Фармацевтичний часопис*, 1, 181–185.

25. Влізло, В. В., Федорук, Р. С., Ратич, І. Б. та ін. (2012). Лабораторні методи досліджень у біології, тваринництві та ветеринарній медицині: довідник. За ред. В. В. Влізла. Львів: Сполом, 764.
26. Волкова, Е. С. (2010). Методы научных исследований в ветеринарии. М.: КолосС, 184.
27. Воробьёв, А. И. (2002). Руководство по гематологии. 3-е издание. Том 1. М.: Медицина, 365.
28. Гацура, В. Н. (1976). Методы первичного фармакологического исследования биологически активных веществ. М.: Медицина, 5–16.
29. Герке, В. С. (2014). Бета-блокаторы. Применение в ветеринарии. *VetPharma*, 6(22), 38–42.
30. Герке, В. С. (2017). Кардиологический скрининг в общей ветеринарной практике. *VetPharma*, 3(37), 97–100.
31. Герке, В. С. (2013). Основы кардиологического обследования собак. *VetPharma*, 4(15), 40–46.
32. Герке, В. С. (2013). Патогенез и классификация ХСН. *VetPharma*, 3, 12–15.
33. Герхард, В. (2016). Скрытая дилатационная кардиомиопатия у собак: латентная стадия заболевания, невидимая владельцу. *Ветеринарный Петербург*, 3, 14–17.
34. Гизатуллина, Ф. Г., Гизатуллин, А. Н., Ермолин, А. В. (2002). Болезни сердца собак (диагностика, лечение и профилактика). Троицк: УГАВМ, 144.
35. Головач, И. Ю. (2014). Анемия при сердечной недостаточности. *Мастерство врачевания*, 2(108), 14–19.
36. Городецький, О. Т., Регеда, М. С. (2019). Вміст продуктів ліпопероксидації та активність ензимів антиоксидантної системи в міокарді у динаміці формування експериментального ародонтиту. *Медична та клінічна хімія*, 21(2), 44–48.
37. Гутый, Б. В. (2013). Вплив хлориду кадмію на стан

антиоксидантної системи у печінці щурів. *Вісник Полтавської державної аграрної академії*, 2, 102–103.

38. Дабинок, Г. (2000). Электрокардиография у собаки. Кардиомиопатии и показания к применению метода электрокардиографического исследования (ЭКГ). *Ветеринар*, 3, 16–19.

39. Давидова, Н. В., Григор'єва, Н. П. (2013). Вплив препарату "Віта-мелатонін" на стан окремих показників оксидантно-антиоксидантної системи печінки щурів за умов підгострої алкогольної інтоксикації. *Вісник проблем біології і медицини*, 3(1), 62–65.

40. Данчук, О. В., Карповський, В. І. (2017). Активність глутатіонової ланки системи антиоксидантного захисту у свиней за дії технологічного стресу. *Проблеми зооінженерії та ветеринарної медицини: Збірник наукових праць Харківської державної зооветеринарної академії*, 35, 2(2), 143–147.

41. Дей, Т. К. (2014). Интерпретация ЭКГ критических состояний у собак и кошек. М.: ООО «Аквариум Принт», 160.

42. Гутий, Б. В., Вархоляк, І. С., Харів, І. І., Паладійчук, О. Р. (2017). Спосіб корекції системи антиоксидантного захисту організму собак за ендогенної інтоксикації. Деклараційний патент на корисну модель № 118612 від 10.08.2017

43. Дубинина, Е. Е., Сальникова, Л. Я., Ефимова, Л. Ф. (1983). Активность и изоферментный спектр супероксиддисмутазы эритроцитов. *Лаб. Дело*, 10, 30–33.

44. Єрмоменко, Р. Ф. (2012). Визначення впливу екстракту з трави люцерни посівної на білковий обмін у системі крові за умов доксорубіцинової гіпопротеїнемії. *Медична хімія*, 14(1), 100–103.

45. Ермолов, С. Ю., Курдыбайло, Ф. В., Радченко, В. Г. (2003). Основы клинической гематологии: справочное пособие. СПб.: Издательство «Диалект», 304.

46. Іванова, Н. І., Степанюк, Г. І., Іванова, Е. Г. (2014). Вплив вінборону та тіотриазоліну на ступінь деструктивних ушкоджень у міокарді

при гострій експериментальній доксорубіциновій кардіоміопатії за даними біохімічних показників. *Медична хімія*, 16(4), 95.

47. Иванов, В. П. (2005). Научно-практические основы ветеринарной клинической рентгенологии. Хабаровск: Издательство «Риотип», 272.

48. Илларионова, В. К. (2006). Алгоритмы интерпретации кардиограммы собак. *Российский ветеринарный журнал. Мелкие домашние и дикие животные*, 3, 20–26.

49. Илларионова, В. К. (2010). Бета-адреноблокаторы в лечении хронической сердечной недостаточности у собак. *Российский ветеринарный журнал. Мелкие домашние и дикие животные*, 1, 41–43.

50. Илларионова, В. К. (2014). Дилатационная кардиомиопатия немецких догов. *Российский ветеринарный журнал. Мелкие домашние и дикие животные*, 1, 11–18.

51. Иванова, Е. Г. Чекман І. С., Степанюк Г. І. (2009). Корекція вінбороном показників кардіо- та гемодинаміки при експериментальній доксорубіциновій кардіоміопатії. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*, 2, 55–58.

52. Ільніцький, М. Г. Гердева, А. О. (2014). Перспективи застосування янтарної кислоти у ветеринарній хірургії. *Науковий вісник ветеринарної медицини*, 14, 13–17.

53. Йин, С. (2008). Полный справочник по ветеринарной медицине мелких домашних животных. М.: Аквариум, 98–158.

54. Кавуля Е. В. (2013). Ефективність застосування мексидолу у комплексному лікуванні хворих на дисциркуляторну енцефалопатію, поєднану з фібриляцією передсердь. *Актуальні проблеми транспортної медицини: навколишнє середовище; професійне здоров'я; патологія*, 3, 75–81.

55. Казаков, Д. Н. (2010). Применение препарата Вазотоп-Р при хронической сердечной недостаточности у собак. *Российское издание*, 1(1), 45–46.

56. Кайзер, С. Е. (2011). Терапия мелких домашних животных.

Причины болезни. Симптомы. Диагноз. Стратегия лечения. М.: ООО «Аквариум Принт», 416.

57. Какарькін, А. Я., Ковальчук, А. П., Ткачук, Т. В., Ковальчук, Б. А. (2015). Вплив антиоксидантів на токсичність циклофосфаміду в експерименті. *Проблеми безперервної медичної освіти та науки*, 4, 60–62.

58. Каменева, А. В. (2017). Внутрисердечная и общая гемодинамика. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://www.youtube.com/watch?v=LvSn9mucJ0U>.

59. Каменева, А. В. (2019). Гемодинамические аспекты нарушений ритма и проводимости. *Ветеринарная клиника*, 2(201), 14–16.

60. Каменева, А. В. (2014). Оценка значимости ЭХОКГ и ХМ ЭКГ в диагностике ДКМП в бессимптомную стадию и влияние беназеприла гидрохлорида (Фортекора) на доbermanов в данной стадии болезни. *Российский ветеринарный журнал. Мелкие домашние животные*, 2, 6–8.

61. Камышников В. С. (2004). Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике. М.: МЕДпрессинформ, 425–427.

62. Камышников, В. С. (2003). Клинико-биохимическая лабораторная диагностика: Справочник: В 2 т. Т.1. - 2-е изд. Мн.: Интерпрессервис, 495.

63. Камышников, В. С. (2009). Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике. М.: МЕДпрессинформ, 896.

64. Кин, Б. У. (2005). Кардиореспираторные заболевания. М.: Аквариум, 796–922.

65. Кирк, Р., Бонагура, Д. (2014). Современный курс ветеринарной медицины Кирка. М.: ООО «Аквариум Принт», 709.

66. Клименко, О. В., Карташов, С. Н. (2007). Системная гемодинамика при ХСН у собак. *Российский ветеринарный журнал. Мелкие домашние и дикие животные*, 3, 13–15.

67. Клименко, О. В. (2008). Совершенствование методов диагностики

хронической сердечной недостаточности у собак. Воронеж, 19.

68. Кліщ, І. М., Безкоровайна, Г. О., Хара, М. Р. (2019). Активність перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту міокарда тварин різної статі при пошкодженні адреналіном на тлі світлового десинхронозу. *Клінічна та експериментальна патологія*, 18(4), 30–35.

69. Ковалев, С. П., Курдеко, А. П., Братушкина, Е. Л. (2014). *Клиническая диагностика внутренних болезней животных*. СПб.: Лань, 545.

70. Комолов, А. Г. (2002). Классификация ХСН. *Материалы X Московского международного ветеринарного конгресса*, 5–6.

71. Кондрахин, И. П., Архипов, А. В., Левченко, В. И. (2004). *Методы ветеринарной клинической лабораторной диагностики*. Справочник. М.: КолосС, 520.

72. Коробейникова Э. Н. (1989). Модификация определения продуктов перекисного окисления липидов в реакции с тиобарбитуровой кислотой. *Лабораторное дело*, 7, 8–10.

73. Коровкин, Д., Комолов, А., Караваева, Е. (2011). Дилатационная кардиомиопатия доберманов. *Материалы пятой кардиологической конференции*. [Электронный ресурс]. М. Режим доступа: [http://lib.socialvet.ru/blog/Kongres\\_i\\_konferencii/440.html](http://lib.socialvet.ru/blog/Kongres_i_konferencii/440.html).

74. Королюк, М. А., Иванова, Л. И., Майорова, И. Г., Токарев, В. Е. (1988). Метод определения активности каталазы. *Лаб. Дело*, 1, 16–18.

75. Коцюмбас, І. Я., Малик, О. Г., Патерега, І. П. та ін. (2006). *Доклінічні дослідження ветеринарних лікарських засобів*. Львів: Тріада плюс, 360.

76. Курант, В. З., Хоменчук, В. О. (2019). Вплив іонів мангану, цинку, купруму та плюмбуму на вміст вільних амінокислот в організмі коропа. *Наукові записки Тернопільського національного педагогічного університету імені Володимира Гнатюка. Серія : Біологія*, 1, 28–42.

77. Курятова, Е. В., Киселенко, П. С., Шпилева, Г. С. (2011). *Клиническое исследование животных*. Благовещенск: ДальГАУ, 25.



78. 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. (2016). Біологічне значення системи антиоксидантного захисту організму тварин. *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького. Серія Ветеринарні науки*, 18, 2(66), 100–111.

79. Лебедев, А. В. (2000). Незаразные болезни собак и кошек. 2-е изд. СПб.: ГИОРД, 296.

80. Лемешко, В. В., Никитенко, Ю. В., Ланкин, В. З. (1985). Ферменты утилизации гидропероксидов и  $O_2$  в миокарде крыс разного возраста. *Бюл. экп. биол. и мед*, 5, 563–565.

81. Лесик, Я. В., Хомин, М. М., Лучка, І. В., Босаневич, Н. О. (2019). Вплив різної кількості цинку цитрату на біохімічні показники крові та продуктивність організму кролів. *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького. Серія: Ветеринарні науки*, 21(96), 65–70.

82. Литвиненко, А. П., Шепель, О. А., Калейнікова, О. М. (2014). Вплив препарату “Мексидол” на скоротливість міометрія цервікального відділу матки у мишей. *Досягнення біології та медицини*, 1, 21–24.

83. Літвінова, Н. В., Філоненко-Патрушева, М. А., Французова, С. Б. (2001). Доклінічні дослідження лікарських засобів: Методичні рекомендації. К.: Авіценна, 527.

84. Лунин, А. С. (2015). Морфофункциональные предпосылки возникновения и развития породоспецифической формы дилатационной кардиомиопатии у собак. *Российский ветеринарный журнал. Мелкие домашние и дикие животные*, 2, 9–12.

85. Маннион, П. (2008). Ультразвуковая диагностика заболеваний мелких домашних животных. М.: «Аквариум - Принт», 320.

86. Мартин, М., Коркорэн, Б. (2014). Кардиореспираторные заболевания собак и кошек. М.: «Аквариум Принт», 496.

87. Мартин, М. (2012). Руководство по электрокардиографии мелких домашних животных. М.: «Аквариум Принт», 144.

88. Мартишук Т. В. (2016). Вплив оксидативного стресу на систему антиоксидантного захисту організму щурів. *Вісник Дніпропетровського університету. Біологія, медицина*, 7(1), 8–12.

89. Мартишук Т. В., Віщур О. І., Гутий Б. В. (2016). Стан глутатионової ланки антиоксидантної системи у крові щурів за умов оксидативного стресу та за дії ліпосомального препарату «Бутаселмевіт». *Науковий вісник національного університету біоресурсів і природокористування України*, 234, 135–144.

90. Мартишук Т. В., Гутий Б. В. (2019). Вплив кормової добавки «Бутаселмевіт-плюс» на антиоксидантний статус організму щурів за умов оксидативного стресу. *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького. Серія: Сільськогосподарські науки*, 21(90), 76–81.

91. Мартишук Т. В., Гутий Б. В. Окиснювально-антиоксидантний статус щурів за умов оксидативного стресу та за дії ліпосомального препарату «Бутаселмевіт». *Матеріали II Всеукраїнської науково-практичної конференції «Сучасний стан і перспективи розвитку аграрного сектору України» 11–12 жовтня 2017 р. Дніпро*, 74–76.

92. Мартишук Т. В., Гутий Б. В., Віщур О. І. (2018). Показники функціонального та антиоксидантного стану печінки щурів за умов оксидативного стресу та за дії ліпосомального препарату «Бутаселмевіт». *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького. Серія: Сільськогосподарські науки*, 20(89), 100–107.

93. Мельник Н. А. (2017). Показники перекисного окиснення ліпідів і стану системи антиоксидантного захисту у печінці та нирках щурів при дії на їх шкіру наночастинок PbS різного розміру. *Експериментальна і клінічна медицина*, 1, 22–30.

94. Меньшиков В. В. Делекторская Л. Н., Золотницкая Р. П. (1987). Лабораторные методы исследования в клинике: Справочник. М.: Медицина, 179–180.
95. Микитин, Л. Є., Яценко, І. В., Бінкевич, В. Я. (2015). Купрум – важливий компонент фізіологічних процесів в організмі овець. *Вісник Сумського національного аграрного університету. Серія: Ветеринарна медицина*, 7, 40–43.
96. Мудра У. О., Андрейчин, С. М. (2019). Ендогенна інтоксикація, пероксидне окиснення ліпідів та антиоксидантна система організму в хворих на подагру на тлі неалкогольного стеатогепатиту. *Медична та клінічна хімія*, 21(3), 64–70.
97. Немцова В. Д. (2019). Вплив левотироксину на стан оксидантно-антиоксидантного балансу у пацієнтів з поєднаним перебігом артеріальної гіпертензії, цукрового діабету 2 типу та субклінічного гіпотиреозу. *Вісник проблем біології і медицини*, 4(1), 126–130.
98. Ниманд, Х. Г. (2001). Болезни собак. М.: Аквариум, 806.
99. Овчинникова, Н. (2005). Селен: и яд и противоядие. *Животноводство России*, 45.
100. Пасевич, С. П., Заморський, І. І. (2014). Антиоксидантний потенціал похідних 3-оксипіридину за умов хронічної гіпоксичної гіпоксії. *Український біофармацевтичний журнал*, 5, 9–12.
101. Петринич, В. В., Петринич, О. А. (2017). Марганець: токсикологічні, гігієнічні та біологічні аспекти. *Клінічна та експериментальна патологія*, 16(1), 182–184.
102. Пивненко, Т. В. (2006). Лечение хронической сердечной недостаточности при дилатационной кардиомиопатии собак. *Кардиология*, 3, 165–169.
103. Поготова, Г. А. (2015). Вплив адеметіоніну на енергетичний обмін, прооксидантно-антиоксидантну систему в печінці, міокарді та головному мозку щурів при дихлоретановому гепатиті. *Лікарська справа*, 5–

6, 120–125.

104. Редька, А. І., Бомко, В. С., Сломчинський, М. М., Чернявський, О. О., Бабенко, С. П. (2019). Ефективність використання змішанолігандного комплексу цинку в комбікормах для курчат-бройлерів. *Технологія виробництва і переробки продукції тваринництва*, 2, 105–112.

105. Рылова, М. Л. (1964). Методы исследования хронического действия вредных факторов среды в эксперименте. Л., 227.

106. Сакара, В. С., Мельник, А. Ю. (2019). Вплив хелатів (пантотенатів) Цинку та Мангану на деякі показники метаболізму курчат-бройлерів. *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького. Серія: Ветеринарні науки*, 21(96), 134–140.

107. Слівінська, Л. Г. (2011). Стан системи еритрону та пероксидне окиснення ліпідів у крові корів за дії радіації. *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького*, 13, 2(48), 257–266.

108. Сидоров, К. К. (1967). О некоторых методах количественной оценки кумулятивного эффекта. *Токсикология новых промышленных химических веществ*, 9, 19–27.

109. Стальная, И. Д., Гаришвили, Т. Г. (1977). Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты. *Современные методы в биохимии*, 66–68.

110. Сушко, О. О., Іскра, Р. Я. (2019). Вплив цитратів ванадію та хрому на стан проантиоксидантної системи в підшлунковій залозі щурів з алоксановим цукровим діабетом. *Медична та клінічна хімія*, 21(4), 20–25.

111. Темірова, О. А., Хайтович, М. В., Бурлака, А. П., Вовк, А. В. (2019). Модифікуючий вплив N-ацетилцистеїну, мелатоніну та їхнього поєднання на стан електронно-транспортного ланцюга мітохондрій та антиоксидантної системи в головному мозку щурів за експериментального цукрового діабету 1 типу. *Фармакологія та лікарська токсикологія*, 13(5), 353–

362.

112. Типишева, Д. С. (2016). Хроническая сердечная недостаточность у собак средних и крупных пород. *Альманах мировой науки*, 4-1(7), 43–46.
113. Тодоров, Й. (1968). Клинические лабораторные исследования в педиатрии. *София: Медицина и физкультура*, 1064.
114. Томашевська, Л. А., Кравчун, Т. Є. (2018). Глутатіонзалежна система антиоксидантного захисту в організмі тварин за дії електромагнітних випромінювань. *Environment & health*, 4, 4–10.
115. Томашевська, Л. А., Кравчун, Т. Є., Дідик, Н. В. (2019). Дослідження впливу електромагнітних випромінювань на стан прота антиоксидантних процесів в крові піддослідних тварин. *Гігієна населених місць*, 69, 139–146.
116. Тронько, М. Д., Полумбрик, М. О., Ковбаса, В. М., Кравченко, В. І., Бальон, Я. Г. (2013). Біологічна роль цинку і необхідність забезпечення адекватного рівня його споживання людиною. *Вісник Національної академії наук України*, 6, 21–31.
117. Гутий, Б. В., Вархоляк, І. С., Курилас, Л. В. (2018). ТУ У 21.2 – 00492990-019:2018. Препарат «Бендамін». Затверджені ДНДКІ ветпрепаратів та кормових добавок від 28.02.2018.
118. Уиллард, М., Тведтен, Г., Торивальд, Г. (2004). Лабораторная диагностика в клинике мелких домашних животных. М.: Аквариум Бук, 430.
119. Уша, Б. В. (2013). Клиническая диагностика внутренних незаразных болезней животных. СПб.: ООО «Квадро», 488.
120. Фаріонік, Т. В. (2018). Використання у кормах хелатних комплексів Купруму. *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького. Серія: Ветеринарні науки*, 20(92), 64–67.
121. Шевчук, О. О., Вольська, А. С., Яремчук, О. З., Курило, Х. І., Бардахівська, К. І., Ніколаєв, В. Г., Посохова, К. А. (2019). Прооксидантно-антиоксидантний баланс в організмі щурів на тлі субхронічної

доксорубіцинової токсичності та застосування ентеросорбції і філграстиму (огляд літератури та результати власних досліджень). *Медична та клінічна хімія*, 21(3), 13–22.

122. Штабский, Б. М., Каган, Ю. С. (1974). К оценке кумулятивных свойств химических веществ по индексу и стандартизованному коэффициенту кумуляции. *Гигиена и санитария*, 3, 65–68.

123. Чекман, І. С., Горчакова, Н. О., Беленічев, І. Ф., Максимчук, О. О., Павлов С. В. (2010). Експериментальне обґрунтування застосування яктону для корекції мітохондріальної дисфункції в умовах доксорубіцинової кардіоміопатії. *Доповіді Національної академії наук України*, 5, 193–199.

124. Чернов Є. О. (2010). Вплив кверцетину на знеболювальну активність кеторолаку у щурів та можливість використання цієї комбінації за умов кардіоміопатії, спричиненої доксорубіцином (в експерименті). *Запорозький медичинський журнал*, 12(3), 64–67.

125. Ackerman, D. (1992). A right-to-left shunting patent ductus arteriosus with secondary pulmonary hypertension in a dog. *Vet Radiol Ultrasound*, 33, 141–144.

126. Adin, D., Atkins, C., Papich, M. G. (2018). Pharmacodynamic assessment of diuretic efficacy and braking in a furosemide continuous infusion model. *J Vet Cardiol*, 20, 92–101.

127. Adin, D. B., Taylor, A. W., Hill, R. C., Scott, K. C., Martin, F. G. (2003). Intermittent bolus injection versus continuous infusion of furosemide in normal adult greyhound dogs. *J Vet Intern Med*, 17, 632–636.

128. Ahn, S.-T., Kim, M.-J., Yoon, W.-K., Suh, S. I., Hyun, C. (2017). Right to left atrial septum defect compounded with patent ductus arteriosus in a Maltese dog. *J Vet Clin*, 34, 90–94.

129. Akabane, R., Sato, T., Sakatani, A., Miyagawa, Y., Tazaki, H., Takemura, N. (2018). Pharmacokinetics of single-dose sildenafil administered orally in clinically healthy dogs: effect of feeding and dose proportionality. *J Vet Pharmacol Ther*, 41, 457–462.

130. Ames, M. K., Atkins, C. E., Eriksson, A., Hess, A. M. (2017). Aldosterone breakthrough in dogs with naturally occurring myxomatous mitral valve disease. *J Vet Cardiol*, 19, 218–227.
131. Ames, M. K. (2013). Effect of furosemide and high-dosage pimobendan administration on the renin-angiotensin-aldosterone system in dogs. *Am J Vet Res*, 8, 1084–1090.
132. Amsallem, M., Sternbach, J. M., Adigopula, S., et al. (2016). Addressing the controversy of estimating pulmonary arterial pressure by echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*, 29, 93–102.
133. Atkins, C., Bonagura, J., Ettinger, S., et al. (2009). Guidelines for the diagnosis and treatment of canine chronic valvular heart disease. *J Vet Intern Med*, 23, 1142–1150.
134. Atkins, C. E., Keene, B. W., Brown, W. A., et al. (2007). Results of the veterinary enalapril trial to prove reduction in onset of heart failure in dogs chronically treated with enalapril alone for compensated, naturally occurring mitral valve insufficiency. *J Am Vet Med Assoc*, 231, 1061–1069.
135. Atkins, C. E., Keene, B. W., Brown, W. A., et al. (2007). Results of the veterinary enalapril trial to prove reduction in onset of heart failure in dogs chronically treated with enalapril alone for compensated, naturally occurring mitral valve insufficiency. *J Am Vet Med Assoc*, 231, 1061–1069.
136. Atkinson, K. J., Fine, D. M., Thombs, L. A., Gorelick, J. J., Durham, H. E. (2009). Evaluation of pimobendan and N-terminal probrain natriuretic peptide in the treatment of pulmonary hypertension secondary to degenerative mitral valve disease in dogs. *J Vet Intern Med*, 23, 1190–1196.
137. Arthur, J. R. (2000). The glutathione peroxidases. *Cell. Mol. Life Sci*, 57(13-14), 1825–1835.
138. Aupperle, H., Disatian, S. (2012). Pathology, protein expression and signaling in myxomatous mitral valve degeneration: comparison of dogs and humans. *J Vet Cardiol*, 14(1), 59–71.
139. Bach, J. F., Rozanski, E. A., MacGregor, J., Betkowski, J. M., Rush, J.

E. (2006). Retrospective evaluation of sildenafil citrate as a therapy for pulmonary hypertension in dogs. *J Vet Intern Med*, 20, 1132–1135.

140. Bass, R. T., Sweeker, W. S., Stallings, C. C. (2000). Effects of supplemental parenteral administration of vitamin E and selenium to Jerseys and Holsteins during the nonlactating period. *Am. J. Vet. Res.*, 61(9), 1052–1056.

141. Barp, J., Araujo, A. S., Fernands, T. R., et al. (2002). Myocardial antioxidant and oxidative stress changes due to sex hormones. *Braz. J. Med. Biol. Res.*, 35, 1075–1081.

142. Basso, C. (2004). Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy causing sudden cardiac death in boxer dogs: a new animal model of human disease. *Circulation*, 109(9), 1180–1185.

143. Chan, S., Davidson, N., Juozaityte, E., Erdkamp, F., Pluzanska, A., et al. (2004). Phase III trial of liposomal doxorubicin and cyclophosphamide compared with epirubicin and cyclophosphamide as first-line therapy for metastatic breast cancer. *Ann Oncol*, 15, 1527–1534.

144. Strigun, A., Wahrheit, J., Niklas, J., Heinzle, E., Noor, F. (2012) Doxorubicin increases oxidative metabolism in HL-1 cardiomyocytes as shown by <sup>13</sup>C metabolic flux analysis. *Toxicol Sci*, 125, 595–606.

145. Stefano Toldo, Rachel W Goehle, Marzia Lotrionte, Eleonora Mezzaroma, Evan T Sumner, Giuseppe G L Biondi-Zoccai, Ignacio M Seropian, Benjamin W Van Tassell, Francesco Loperfido, Giovanni Palazzoni, Norbert F Voelkel, Antonio Abbate, David A Gewirtz. (2013). Comparative cardiac toxicity of anthracyclines in vitro and in vivo in the mouse. *PLoS ONE*, 8(3), e58421.

146. Beier, P., Reese, S., Holler, P. J., Simak, J., et al. (2015). The role of hypothyroidism in the etiology and progression of dilated cardiomyopathy in Doberman Pinschers. *J Vet Intern Med*, 29(1), 141–149.

147. Bernay, F., Bland, J. M., Häggström, J., et al. (2010). Efficacy of spironolactone on survival in dogs with naturally occurring mitral regurgitation caused by myxomatous mitral valve disease. *J Vet Intern Med*, 24, 331–341.

148. Birkegård, A. C., Reimann, M. J., Martinussen, T., et al. (2015).



Breeding restrictions decrease the prevalence of myxomatous mitral valve disease in cavalier king Charles spaniels over an 8- to 10-year period. *J Vet Intern Med*, 30, 63–68.

149. Spallarossa, P., Altieri, P., Aloï, C., Garibaldi, S., Barisione, C., Ghigliotti, G., Fugazza, G., Barsotti, A., Brunelli, C. (2009). Doxorubicin induces senescence or apoptosis in rat neonatal cardiomyocytes by regulating the expression levels of the telomere binding factors 1 and 2. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 297, 2169–2181.

150. Migrino, R. Q., Aggarwal, D., Konorev, E., Brahmhatt, T., Bright, M., Kalyanaraman, B. (2008). Early detection of doxorubicin cardiomyopathy using two-dimensional atrain echocardiography. *Ultrasound in Med & Biol*, 34, 208–214.

151. Pacher, P., Liaudet, L., Bai, P., Virag, L., Mabley, J.G., Haskó, G., Szabó, C. (2002). Activation of poly(ADP-ribose) polymerase contributes to development of doxorubicin-induced heart failure. *J Pharmacol Exp Ther*, 300, 862–867.

152. Boon, J., Wingfield, W. E. & Miller, C. W. (1983). Echocardiographic indices in the normal dog. *Veterinary Radiology*, 24, 21–21.

153. Borgarelli, M., Abbott, J., Braz-Ruivo, L., et al. (2015). Prevalence and prognostic importance of pulmonary hypertension in dogs with myxomatous mitral valve disease. *J Vet Intern Med*, 29, 569–574.

154. Borgarelli, M., Buchanan, J. W. (2012). Historical review, epidemiology and natural history of degenerative mitral valve disease. *J Vet Cardiol*, 14, 93–101.

155. Borgarelli, M., Häggström, J. (2010). Canine degenerative myxomatous mitral valve disease: natural history, clinical presentation and therapy. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 40, 651–663.

156. Borgarelli, M., Zini, E., D'Agnolo, G., et al. (2004). Comparison of primary mitral valve disease in German shepherd dogs and in small breeds. *J Vet Cardiol*, 6, 27–34.

157. Borgarelli, M., Zini, E., D'Agnolo, G., et al. (2004). Comparison of primary mitral valve disease in German shepherd dogs and in small breeds. *J Vet Cardiol*, 6, 27–34.
158. Borgarelli, M. (2006). Prognostic indicators for dogs with dilated cardiomyopathy. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 20, 104–110.
159. Borgeat, K., Sudunagunta, S., Kaye, B., Stern, J., Luis Fuentes, V., Connolly, D. J. (2015). Retrospective evaluation of moderate-to-severe pulmonary hypertension in dogs naturally infected with *Angiostrongylus vasorum*. *J Small Anim Pract*, 56, 196–202.
160. Boswood, A., Gordon, S. G., Häggström, J., et al. (2018). Longitudinal analysis of quality of life, clinical, radiographic, echocardiographic, and laboratory variables in dogs with preclinical myxomatous mitral valve disease receiving pimobendan or placebo: the EPIC study. *J Vet Intern Med*, 32, 72–85.
161. Boswood, A., Haggstrom, J., Gordon, S. G., et al. (2016). Effect of Pimobendan in dogs with preclinical myxomatous mitral valve disease and cardiomegaly: the EPIC study-a randomized clinical trial. *J Vet InternMed*, 30, 1765–1779.
162. Boswood, A., Häggström, J., Gordon, S. G., et al. (2016). Effect of Pimobendan in dogs with preclinical myxomatous mitral valve disease and cardiomegaly: the EPIC study—a randomized clinical trial. *J Vet Intern Med*, 30, 1765–1779.
163. Broschk, C. (2005). Dilated cardiomyopathy in dogs - pathological, clinical, diagnosis and genetic aspects. *Dtsch. Tierarztl. Wochenschr.*, 10, 380–385.
164. Brown, A. J., Davison, E., Sleeper, M. M. (2010). Clinical efficacy of sildenafil in treatment of pulmonary arterial hypertension in dogs. *J Vet InternMed*, 24, 850–854.
165. Buchanan, J. W. (1977). Chronic valvular disease (endocardiosis) in dogs. *Adv Vet Sci Comp Med*, 21, 75–106.
166. Caivano, D., Dickson, D., Pariaut, R., Stillman, M., Rishniw, M. (2018). Tricuspid annular plane systolic excursion-to-aortic ratio provides a

bodyweight-independent measure of right ventricular systolic function in dogs. *J Vet Cardiol*, 20, 79–91.

167. Caivano, D., Rishniw, M., Biretoni, F., et al. (2018). Right ventricular outflow tract fractional shortening: an echocardiographic index of right ventricular systolic function in dogs with pulmonary hypertension. *J Vet Cardiol*, 20, 354–363.

168. Campbell, F. E. (2007). Cardiac effects of pulmonary disease. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 37, 949–962.

169. Chetboul, V., Pouchelon, J. L., Menard, J., et al. (2017). Short-term efficacy and safety of torasemide and furosemide in 366 dogs with degenerative mitral valve disease: the TEST study. *J Vet Intern Med*, 31, 1629–1642.

170. Carlberg, I., Mannervik, B. (1985). Glutathione reductase. *Methods in enzymology*, 113, 484–490.

171. Constantinescu, G. M. (2018). Illustrated Veterinary Anatomical Nomenclature. New York: Thieme Medical Publishers, 568.

172. Corcoran, B. M., Black, A., Anderson, H., et al. (2004). Identification of surface morphologic changes in the mitral valve leaflets and chordae tendineae of dogs with myxomatous degeneration. *Am J Vet Res*, 65, 198–206.

173. Chance, B., Herbert, D. (1950). The enzyme-substrate compounds of bacterial catalase and peroxides. *Biochemical Journal*, 46(4), 402

174. Cutler, R. G. (2005). Oxidative stress and aging: catalase is a longevity determinant enzyme. *Rejuvenation research*, 8(3), 138–140.

175. Cremer, S. E., Moesgaard, S. G., Rasmussen, C. E., et al. (2015). Alpha-smooth muscle actin and serotonin receptors 2A and 2B in dogs with myxomatous mitral valve disease. *Res Vet Sci*, 100, 197–206.

176. Culotta, V. C. et al. (1997). The copper chaperone for superoxide dismutase. *Journal of Biological Chemistry*, 272(38), 23469–23472.

177. Dambach, D. M. (1999). Familial dilated cardiomyopathy of young Portuguese water dogs. *J Vet Intern Med*, 13, 65–71.

178. Damoiseaux, C., Merveille, A. C., Krafft, E., et al. (2014). Effect of physiological determinants and cardiac disease on plasma adiponectin

concentrations in dogs. *J Vet Intern Med*, 28(6), 1738–1745.

179. Edwards, T. H., Coleman, A. E., Brainard, B. M., et al. (2014). Outcome of positive pressure ventilation in dogs and cats with congestive heart failure: 16 cases (1992–2012). *J Vet Emerg Crit Care*, 24, 586–593.

180. Fascetti, A. J., Reed, J. R., Rogers, Q. R. et al. (2003). Taurine deficiency in dogs with dilated cardiomyopathy: 12 cases (1997–2001). *J Am Vet Med Assoc*, 223, 1137–1141.

181. Faunt, K. K., Turk, J. R., Cohn, L. A., et al. (1998). Isolated right-ventricular hypertrophy associated with severe pulmonary vascular apolipoprotein A1-derived amyloidosis in a dog. *J Am Anim Hosp Assoc*, 34, 35–37.

182. Fonfara, S., Hetzel, U., Oyama, M. A., Kipar, A. (2014). The potential role of myocardial serotonin receptor 2B expression in canine dilated cardiomyopathy. *Vet J*, 199(3), 406–412.

183. Fox, P. R. (2012). Pathology of myxomatous mitral valve disease in the dog. *J Vet Cardiol*, 14, 103–126.

184. Freeman, L. M., Rush, J. E., Cahalane, A. K., Markwell, P. J. (2002). Dietary patterns of dogs with cardiac disease. *J Nutr*, 132, 1632s–1633s.

185. Freeman, L. M., Rush, J. E., Kehayias, J. J., et al. (1998). Nutritional alterations and the effect of fish oil supplementation in dogs with heart failure. *J Vet Intern Med*, 12, 440–448.

186. Freeman, L. M., Rush, J. E., Markwell, P. J. (2006). Effects of dietary modification in dogs with early chronic valvular disease. *J Vet Intern Med*, 20, 1116–1126.

187. Freeman, L. M. (2012). Cachexia and sarcopenia: emerging syndromes of importance in dogs and cats. *J Vet Intern Med*, 26, 3-17.

188. Freeman, L. M. (2009). The pathophysiology of cardiac cachexia. *Curr Opin Support Palliat Care*, 3, 276–281.

189. Galie, N., Humbert, M., Vachiery, J.L., et al. (2015). ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the joint task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the

European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*, 37, 67–119.

190. Galie, N., Manes, A., Palazzini, M., et al. (2008). Management of pulmonary arterial hypertension associated with congenital systemic-topulmonary shunts and Eisenmenger's syndrome. *Drugs*, 68, 1049–1066.

191. Ge, Z., Zhang, Y., Ji, X., et al. Pulmonary artery diastolic pressure: a simultaneous Doppler echocardiography and catheterization study. *Clin Cardiol*, 15, 818–824.

192. Gelzer, A. R., Kraus, M. S., Rishniw, M. (2015). Evaluation of in-hospital electrocardiography versus 24-hour Holter for rate control in dogs with atrial fibrillation. *J Small Anim Pract*, 56, 456–462.

193. Gelzer, A. R. M., Kraus, M. S., Rishniw, M., et al. (2009). Combination therapy with digoxin and diltiazem controls ventricular rate in chronic atrial fibrillation in dogs better than digoxin or diltiazem monotherapy: a randomized crossover study in 18 dogs. *J Vet Intern Med*, 23, 499–508.

194. Gutyj, B. V., Gufriy, D. F., Binkevych, V. Y., Vasiv, R. O., Demus, N. V., Leskiv, K. Y., Binkevych, O. M., Pavliv, O. V. (2018). Influence of cadmium loading on glutathione system of antioxidant protection of the bullocks' bodies. *Scientific Messenger of Lviv National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies*, 20(92), 34–40.

195. Gutyj, B., Stybel, V., Darmohray, L., Lavryshyn, Y., Turko, I., Hachak, Y., Shcherbatyy, A., Bushueva, I., Parchenko, V., Kaplaushenko, A., Krushelnytska, O. (2017). Prooxidant-antioxidant balance in the organism of bulls (young cattle) after using cadmium load. *Ukrainian Journal of Ecology*, 7(4), 589–596.

196. Gutyj, B., Leskiv, K., Shcherbatyy, A., Pritsak, V., Fedorovych, V., Fedorovych, O., Rusyn, V., Kolomiiets, I. (2017). The influence of Metisevit on biochemical and morphological indicators of blood of piglets under nitrate loading.

*Regulatory Mechanisms in Biosystems*, 8(3), 427–432.

197. Gutyj, B., Lavryshyn, Y., Binkevych, V., Binkevych, O., Paladischnik, O., Strons'kyj, J., Hariv, I. (2016). Influence of «Metisevit» on the activity of enzyme and nonenzyme link of antioxidant protection under the bull's body cadmium loading. *Scientific Messenger LNUVMBT named after S. Z. Gzhytskyj*, 2(66), 52–58.

198. Gutyj, B. V. Hufriy, D. F., Hunchak, V. M., Khariv, I. I., Levkivska, N. D., Huberuk, V. O. (2016). The influence of metisevit and metifen on the intensity of lipid per oxidation in the blood of bulls on nitrate load. *Наук. вісник ЛНУВМБТ ім. С.З. Гжицького*, 18, 3(70), 67–70.

199. Guazzi, M., Naeije, R. (2017). Pulmonary hypertension in heart failure: pathophysiology, pathobiology, and emerging clinical perspectives. *J Am Coll Cardiol*, 69, 1718–1734.

200. Griffith, O. W. (1980). Determination of glutathione and glutathione disulfide using glutathione reductase and 2-vinylpyridine. *Analytical biochemistry*, 106(1), 207–212.

201. Hadian, M., Corcoran, B. M., Bradshaw, J. P. Molecular changes in fibrillar collagen in myxomatous mitral valve disease. *Cardiovasc Pathol*, 19, e141–e148.

202. Häggström, J., Boswood, A., O'Grady, M., et al. (2008). Effect of pimobendan or benazepril hydrochloride on survival times in dogs with congestive heart failure caused by naturally occurring myxomatous mitral valve disease: the QUEST study. *J Vet Intern Med*, 22, 1124–1135.

203. Häggström, J., Höglund, K., Borgarelli, M. (2009). An update on treatment and prognostic indicators in canine myxomatous mitral valve disease. *J Small Anim Pract*, 5, 25–33.

204. Hamilton-Elliott, J. White blood cell differentials in dogs with congestive heart failure (CHF) in comparison to those in dogs without cardiac disease. *J Small Anim Pract*, 59(6), 364–372.

205. Han, R. I., Black, A., Culshaw, G., French, A. T., Corcoran, B. M.

(2010). Structural and cellular changes in canine myxomatous mitral valve disease: an image analysis study. *J Heart Valve Dis*, 19, 60–70.

206. Han, R. I., Black, A., Culshaw, G. J., French, A. T., Else, R. W., Corcoran, B. M. (2008). Distribution of myofibroblasts, smooth muscle-like cells, macrophages, and mast cells in mitral valve leaflets of dogs with myxomatous mitral valve disease. *Am J Vet Res*, 69, 763–769.

207. Hansson, K., Häggström, J., Kwart, C., et al. (2002). Left atrial to aortic root indices using two-dimensional and M-mode echocardiography in cavalier king Charles spaniels with and without left atrial enlargement. *Vet Radiol Ultrasound*, 43, 568–575.

208. Harpster, N. K. (1983). Boxer cardiomyopathy. *Philadelphia: Small Animal Practice VIII*, 329–337.

209. Harpster, N. K. (1991). Boxer cardiomyopathy: A review of the long-term benefits of antiarrhythmic therapy. *Veterinary Clinics of North America, Small Animal Practice*, 21, 989–1004.

210. Harris, J. D., Little, C. J. L., Dennis, J. M., Patteson, M. W. (2017). Heart rate turbulence after ventricular premature beats in healthy Doberman pinschers and those with dilated cardiomyopathy. *J Vet Cardiol*, 19(5), 421–432.

211. Hezzell, M.J., Boswood, A., López-Alvarez, J., Lötter, N., Elliott, J. (2017). Treatment of dogs with compensated myxomatous mitral valve disease with spironolactone—a pilot study. *J Vet Cardiol*, 19, 325–338.

212. Hezzell, M. J., Boswood, A., Moonarmart, W., Elliott, J. (2012). Selected echocardiographic variables change more rapidly in dogs that die from myxomatous mitral valve disease. *J Vet Cardiol*, 14, 269–279.

213. Hezzell, M. J., Falk, T., Olsen, L. H., Boswood, A., Elliott, J. (2014). Associations between N-terminal procollagen type III, fibrosis and echocardiographic indices in dogs that died due to myxomatous mitral valve disease. *J Vet Cardiol*, 16, 257–264.

214. Hoeper, M. M., Bogaard, H. J., Condliffe, R., et al. (2013). Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*, 62, D42–D50.

215. Hori, Y., Takusagawa, F., Ikadai, H., Uechi, M., Hoshi, F., Higuchi, S. I. (2007). Effects of oral administration of furosemide and torsemide in healthy dogs. *Am J Vet Res*, 68, 1058–1063.
216. Hernández-Ruiz, J. et al. (2001). Catalase-like activity of horseradish peroxidase: relationship to enzyme inactivation by H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. *Biochemical Journal*, 354(1), 107–114.
217. Iregui, C., Avila, J., Ospina, J. C., Doncel, B., Caicedo, J., Verjan, N. (2015). Idiopathic pulmonary hypertension in a dog: involvement of cardiac and renal microvasculature. *J Comp Pathol*, 152, 79–80.
218. Ivankiv, M., Kachmar, N., Mazurak, O., Martyshuk, T. (2019). Hepatic protein synthesis and morphological parameters in blood of rats under oxidative stress and action of feed additive “Butaselvevit-plus”. *Ukrainian Journal of Ecology*, 9(4), 628–633.
219. Jaffey, J. A., Leach, S. B., Kong, L. R., Wiggen, K. E., Bender, S. B., Reiner, C. R. (2019). Clinical efficacy of tadalafil compared to sildenafil in treatment of moderate to severe canine pulmonary hypertension: a pilot study. *J Vet Cardiol*, 24, 7–19.
220. Janus, I., Kandefer-Gola, M., Ciaputa, R., et al. (2017). Cardiomyocyte marker expression in dogs with left atrial enlargement due to dilated cardiomyopathy or myxomatous mitral valve disease. *Folia Histochem Cytobiol*, 55(2), 52–61.
221. Janus, I., Nowak, M., Madej, J. A. (2015). Pathomorphological changes of the myocardium in canine dilated cardiomyopathy (DCM). *Bull Vet Inst Pulawy*, 59, 135–142.
222. Juniper, D. T., Phipps, R. H., Jones, A. K., Bertin, G. (2006). Selenium supplementation of lactating dairy cows: Effect on selenium concentration in blood, milk, urine, and feces. *J. Dairy Sci*, 89, 3544–3551.
223. Johansson, A. M., Gardner, S. Y., Levine, J. F., et al. (2003). Furosemide continuous rate infusion in the horse: evaluation of enhanced efficacy and reduced side effects. *J Vet Intern Med*, 17, 887–895.



224. Keller, J. N. et al. (1998). Mitochondrial manganese superoxide dismutase prevents neural apoptosis and reduces ischemic brain injury: suppression of peroxynitrite production, lipid peroxidation, and mitochondrial dysfunction. *Journal of Neuroscience*, 18(2), 687–697.
225. Keene, B. W., Atkins, C. E., Bonagura, J. D., et al. (2019). ACVIM consensus guidelines for the diagnosis and treatment of myxomatous mitral valve disease in dogs. *J Vet Intern Med*, 33, 1127–1140.
226. Kellihan, H. B., Mackie, B. A., Stepien, R. L. (2011). NT-proBNP, NT-proANP and cTnI concentrations in dogs with pre-capillary pulmonary hypertension. *J Vet Cardiol*, 13, 171–182.
227. Khariv, M., Gutyj, B., Ohorodnyk, N., Vishchur, O., Khariv, I., Solovodzinska, I., Mudrak, D., Grymak, C., Bodnar, P. (2017). Activity of the T- and B-system of the cell immunity of animals under conditions of oxidation stress and effects of the liposomal drug. *Ukrainian Journal of Ecology*, 7(4), 536–541.
228. Kellihan, H. B., Stepien, R. L. (2012). Pulmonary hypertension in canine degenerative mitral valve disease. *J Vet Cardiol*, 14, 149–164.
229. Kellihan, H. B., Stepien, R. L. Pulmonary hypertension in dogs: diagnosis and therapy. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 40, 623–641.
230. Kellihan, H. B., Waller, K. R., Pinkos, A., et al. (2015). Acute resolution of pulmonary alveolar infiltrates in 10 dogs with pulmonary hypertension treated with sildenafil citrate: 2005-2014. *J Vet Cardiol*, 17, 182–191.
231. Kellihan, H. B., Waller, K. R., Pinkos, A., Steinberg, H., Bates, M. L. (2015). Acute resolution of pulmonary alveolar infiltrates in 10 dogs with pulmonary hypertension treated with sildenafil citrate: 2005-2014. *J Vet Cardiol*, 17, 182–191.
232. Kellum, H. B., Stepien, R. L. (2007). Sildenafil citrate therapy in 22 dogs with pulmonary hypertension. *J Vet Intern Med*, 21, 1258–1264.
233. Kellum, H. B., Stepien, R. L. (2007). Sildenafil citrate therapy in 22 dogs with pulmonary hypertension. *J Vet Intern Med*, 21, 1258–1264.
234. Knee, B. W. (1993). Evidence for the role of myocarditis in

the pathophysiology of dilated cardiomyopathy. *Washington DC*, 565–567.

235. Kostyuk, I. O., Zhukova, I. O., Ionov, I. A. (2016). Accumulation of vitamins a and e in vitellus and in chickens liver at different doses in hens ration. *Scientific Messenger of LNU of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary Sciences*, 18(1), 73–77.

236. Kosower, N., Kosower, E. M. (1998). Glutathione conjugation of the fluorofotometric epode substrate. *International Review of Cytology*, 54, 109–160.

237. Kubota, Y., Miyagawa, S., Fukushima, S., et al. (2014). Impact of cardiac support device combined with slow-release prostacyclin agonist in a canine ischemic cardiomyopathy model. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 147(3), 1081–1087.

238. Kwart, C., Häggström, J., Pedersen, H. D., et al. (2002). Efficacy of enalapril for prevention of congestive heart failure in dogs with myxomatous valve disease and asymptomatic mitral regurgitation. *J Vet Intern Med*, 16, 80–88.

239. Lawrence, R. A. (2012). Reprint of “glutathione peroxidase activity in seleniumdeficient rat liver”. *Biochemical and biophysical research communications*, 425(3), 503–509.

240. Lavryshyn, Y. Y., Gutyj, B. V., Paziuk, I. S., Levkivska, N. D., Romanovych, M. S., Drach, M. P., Lisnyak, O. I. (2019). The effect of cadmium loading on the activity of the enzyme link of the glutathione system of bull organism. *Scientific Messenger of Lviv National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary sciences*, 21(95), 107–111.

241. Lamb, C. R., Wikeley, H., Boswood, A., Pfeiffer, D. U. (2001). Use of breed-specific ranges for the vertebral heart scale as an aid to the radiographic diagnosis of cardiac disease in dogs. *Vet Rec*, 148, 707–711.

242. Lee, Y., Choi, W., Lee, D., et al. (2016). Correlation between caudal pulmonary artery diameter to body surface area ratio and echocardiographyestimated systolic pulmonary arterial pressure in dogs. *J Vet Sci*, 17, 243–251.

243. Lefebvre, H. P. (2013). Safety of spironolactone in dogs with chronic heart failure because of degenerative valvular disease: a population-based,

longitudinal study. *J Vet Intern Med*, 5, 1083–1091.

244. Li, Q., Freeman, L. M., Rush, J. E., Laflamme, D. (2015). Expression profiling of circulating microRNAs in canine myxomatous mitral valve disease. *Int J Mol Sci*, 16, 14098–14108.

245. Liu, L. et al. (2009). Effect of benazepril on atrial cytoskeleton remodeling in the canine atrial fibrillation models. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 38, 2718–2721.

246. Lombard, C. W., Jons, O., Bussadori, C. M. (2006). Clinical efficacy of pimobendan versus benazepril for the treatment of acquired atrioventricular valvular disease in dogs. *J Am Anim Hosp Assoc*, 42, 249–261.

247. Lord, P. F., Hansson, K., Carnabuci, C., Kwart, C., Häggström, J. (2011). Radiographic heart size and its rate of increase as tests for onset of congestive heart failure in cavalier king Charles spaniels with mitral valve regurgitation. *J Vet Intern Med*, 25, 1312–1319.

248. Lowry, O. H., Rosebrough, N. J., Farr, A. L., Randall, R. J. (1951). Protein measurement with the Folin Phenol Reagent. *Journal of Biological Chemistry*, 193, 265–275.

249. Madsen, M. B., Olsen, L. H., Häggström, J., et al. (2011). Identification of 2 loci associated with development of myxomatous mitral valve disease in cavalier king charles spaniels. *J Hered*, 102, S62–S67.

250. Malcolm, E. L., Visser, L. C., Phillips, K. L., Johnson, L. R. (2018). Diagnostic value of vertebral left atrial size as determined from thoracic radiographs for assessment of left atrial size in dogs with myxomatous mitral valve disease. *J Am Vet Med Assoc*, 253(8), 1038–1045.

251. Malcolm Elizabeth, L, Lance, C. Visser, Kathryn, L Phillips, Lynelle R Johnson (2018). Diagnostic Value of Vertebral Left Atrial Size as Determined From Thoracic Radiographs for Assessment of Left Atrial Size in Dogs With Myxomatous Mitral Valve Disease, 253(8), 1038–1045.

252. Martyshuk, T. V., Gutyj, B. V., Vishchur, O. I., Todoriuk, V. B. (2019). Biochemical indices of piglets blood under the action of feed additive

“Butaselvevit-plus”. *Ukrainian Journal of Veterinary and Agricultural Sciences*, 2(2), 27–30.

253. Markby, G., Summers, K., MacRae, V., et al. (2017). Comparative transcriptomic profiling and gene expression for myxomatous mitral valve disease in the dog and human. *Vet Sci*, 4(3), E34.

254. Markby, G., Summers, K. M., MacRae, V. E., et al. (2017). Myxomatous degeneration of the canine mitral valve: from gross changes to molecular events. *J Comp Pathol*, 156, 371–383.

255. McIntyre, Th. M., Cirthis, N. (1980). Antioxidants effects glutation. *International Journal of Biochemistry*, 12, 545–551.

256. Maria, A. (2016). Mitry and John G. Edwards Doxorubicin induced heart failure: Phenotype and molecular mechanisms. *Int J Cardiol Heart Vasc*, 10, 17–24.

257. Martyshuk, T. V., Gutyj, B. V. (2019). Influence of feed additive “Butaselvevit-Plus” on antioxidant status of rats in conditions of oxidative stress. *Scientific Messenger of Lviv National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Agricultural sciences*, 21(90), 76–81.

258. Mazzotta, E., Guglielmini, C., Mencioti, G., et al. (2016). Red blood cell distribution width, hematology, and serum biochemistry in dogs with echocardiographically estimated precapillary and postcapillary pulmonary arterial hypertension. *J Vet Intern Med*, 30, 1806–1815.

259. Mencioti, G., Borgarelli, M., Aherne, M., et al. (2017). Mitral valve morphology assessed by three-dimensional transthoracic echocardiography in healthy dogs and dogs with myxomatous mitral valve disease. *J Vet Cardiol*, 19(2), 113–123.

260. Meurs, K. M., Friedenber, S. G., Williams, B., et al. (2018). Evaluation of genes associated with human myxomatous mitral valve disease in dogs with familial myxomatous mitral valve degeneration. *Vet J*, 232, 16–19.

261. Meurs, K. M., Stern, J. A., Sisson, D. D., et al. (2013). Association of dilated cardiomyopathy with the striatin mutation genotype in boxer dogs. *J Vet*

*Intern Med*, 27(6), 1437–1440.

262. Muges, G., Singh, H. B. (2000). Synthetic organoselenium compounds as antioxidants: glutathione peroxidase activity. *Chemical Society Reviews*, 29(5), 347–357.

263. Mizuno, T, Mizukoshi, T., Uechi, M. (2013). Long-term outcome in dogs undergoing mitral valve repair with suture annuloplasty and chordae tendinae replacement. *J Small Anim Pract*, 54, 104–107.

264. Moon, H. S., Lee, S. G., Choi, R., et al. (2007). Primary pulmonary hypertension in a maltese dog. *J Vet Clin*, 24, 613–617.

265. Moser-Veillon, P. B., Mangels, A. R. (1992). Utilization of two different forms of selenium during lactation using stable isotope tracers: an example of specification in nutrition. *Analyst*, 117, 559–562.

266. Mow, T., Pedersen, H. D. (1999). Increased endothelin-receptor density in myxomatous canine mitral valve leaflets. *J Cardiovasc Pharmacol*, 34, 254–260.

267. Murphy, L. A., Russell, N., Bianco, D., Nakamura, R. K. (2017). Retrospective evaluation of pimobendan and sildenafil therapy for severe pulmonary hypertension due to lung disease and hypoxia in 28 dogs (2007–2013). *Vet Med Sci*, 3, 99–106.

268. Naeije, R., Maggiorini, M., Delcroix, M., Leeman, M., Mélot, C. (1996). Effects of chronic dexfenfluramine treatment on pulmonary hemodynamics in dogs. *Am J Respir Crit Care Med*, 154, 1347–1350.

269. Nakamura, K., Yamasaki, M., Ohta, H., et al. (2011). Effects of sildenafil citrate on five dogs with Eisenmenger's syndrome. *J Small Anim Pract*, 52, 595–598.

270. Nakayama, T., Nishijima, Y., Miyamoto, M., Hamlin, R. L. (2007). Effects of 4 classes of cardiovascular drugs on ventricular function in dogs with mitral regurgitation. *J Vet Intern Med*, 21, 445–450.

271. O'Grady, M. R., O'Sullivan, M. L. (2004). Dilated cardiomyopathy: an update. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 34, 1187–1207.

272. Ostapyuk, A. Y., Gutyj, B. V. (2020). Influence of milk thistle, methifene and sylimevit on the morphological parameters of laying hens in experimental chronic cadmium toxicosis. *Ukrainian Journal of Veterinary and Agricultural Sciences*, 3(1), 42–46
273. O'Grady, M. R., Bonagura, J. D., Powers, J. D. & Herrings, D. S. (1986). Quantitative cross-sectional echocardiography in the normal dog. *Veterinary Radiology*, 27, 34–49.
274. Ohad, D. G., Lenchner, I., Bdolah-Abram, T., Segev, G. (2013). A loud right-apical systolic murmur is associated with the diagnosis of secondary pulmonary arterial hypertension: retrospective analysis of data from 201 consecutive client-owned dogs (2006–2007). *Vet J*, 198, 690–695.
275. Oberley, L. W. (1982). Superoxide dismutase and cancer. *Superoxide dismutase*, 2, 127–165.
276. Olsen, L.H., Fredholm, M., Pedersen, H. D. (1999). Epidemiology and inheritance of mitral valve prolapse in dachshunds. *J Vet Intern Med*, 13, 448–456.
277. Trafikowska, U., Sobkowiak, E., Butler, J. A. (1998). Organic and inorganic selenium supplementation to lactating mothers increase the blood and milk Se concentrations and Se intake by breast-fed infants. *J. Trace Elem. Med. Biol.*, 12, 77–85.
278. Oswald, G. P., Orton, E. C. (1993). Patent ductus arteriosus and pulmonary hypertension in related Pembroke welsh corgis. *J Am Vet Med Assoc*, 202, 761–764.
279. Oyama, M., Levy, R. J. (2010). Insights into serotonin signaling mechanisms associated with canine degenerative mitral valve disease. *J Vet Intern Med*, 24, 27–36.
280. Oyama, M. A., Fox, P. R., Rush, J. E., Rozanski, E. A., Lesser, M. (2008). Clinical utility of serum N-terminal pro-B-type natriuretic peptide concentration for identifying cardiac disease in dogs and assessing disease severity. *J Am Vet Med Assoc*, 232, 1496–1503.
281. Oyama, M. A., Peddle, G. D., Reynolds, C. A., Singletary, G. E.

(2011). Use of the loop diuretic torsemide in three dogs with advanced heart failure. *J Vet Cardiol*, 13, 287–292.

282. Oyama, M. A., Rush, J. E., Rozanski, E. A., et al. (2009). Assessment of serum Nterminal pro-B-type natriuretic peptide concentration for differentiation of congestive heart failure from primary respiratory tract disease as the cause of respiratory signs in dogs. *J Am Vet Med Assoc*, 235, 1319–1325.

283. Paradies, P., Spagnolo, P. P., Amato, M. E., Pulpito, D., Sasanelli, M. (2014). Doppler echocardiographic evidence of pulmonary hypertension in dogs: a retrospective clinical investigation. *Vet Res Commun*, 38, 63-71.

284. Pavlata, L., Pechova, A., Illek, J. (2000). Direct and indirect assessment of selenium status in cattle – a comparison. *Acta Vet. Brno*, 69, 281–287.

285. Pariaut, R., Saelinger, C., Strickland, K.N., Beaufrère, H., Reynolds, C. A., Vila, J. (2012). Tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) in dogs: reference values and impact of pulmonary hypertension. *J Vet Intern Med*, 26, 1148–1154.

286. Peddle, G. D., Singletary, G. E., Reynolds, C. A., Trafny, D. J., Machen M. C., Oyama, M. A. (2012). Effect of torsemide and furosemide on clinical, laboratory, radiographic and quality of life variables in dogs with heart failure secondary to mitral valve disease. *J Vet Cardiol*, 14, 253–259.

287. Pedersen, H. D., Lorentzen, K. A., Kristensen, K. B. Echocardiographic mitral valve prolapse in Cavalier King Charles Spaniels: epidemiology and prognostic significance for regurgitation. *Vet Rec*, 144, 315–320.

288. Pedro, B., Dukes-McEwan, J., Oyama, M. A., et al. (2017). Retrospective evaluation of the effect of heart rate on survival in dogs with atrial fibrillation. *J Vet Intern Med*, 32, 86–92.

289. Porciello, F., Rishniw, M., Ljungvall, I., Ferasin, L., Haggstrom, J., Ohad, D. G. (2016). Sleeping and resting respiratory rates in dogs and cats with medically controlled left-sided congestive heart failure. *Vet J*, 207, 164–168.

290. Porciello, F., Rishniw, M., Ljungvall, I., Ferasin, L., Haggstrom, J,

Ohad, D. G. (2016). Sleeping and resting respiratory rates in dogs and cats with medically-controlled left-sided congestive heart failure. *Vet J (London, England)*, 207, 164–168.

291. Poser, H., Berlanda, M., Monacoli, M., Contiero, B., Coltro, A., Guglielmini, C. (2017). Tricuspid annular plane systolic excursion in dogs with myxomatous mitral valve disease with and without pulmonary hypertension. *J Vet Cardiol*, 19, 228–239.

292. Pouchelon, J. L., Jamet, N., Gouni, V., et al. (2008). Effect of benazepril on survival and cardiac events in dogs with asymptomatic mitral valve disease: a retrospective study of 141 cases. *J Vet Intern Med*, 22, 905–914.

293. Pyle, R. L., Abbott, J., MacLean, H. (2004). Pulmonary hypertension and cardiovascular sequelae in 54 dogs. *Intern J Appl Res Vet Med*, 2, 99–109.

294. Rana, S. V., Verma, S. (1996). Protective effects of GSH, vitamin E, and selenium on lipid peroxidation in cadmium-fed rats. *Biol. Trace Elem. Res*, 51, 161–168.

295. Reiner, C. R., Jutkowitz, L. A., Nelson, N., Masseau, I., Jennings, S., Williams, K. (2019). Clinical features of canine pulmonary veno-occlusive disease and pulmonary capillary hemangiomatosis. *J Vet Intern Med*, 33, 114–123.

296. Reitman, S., Frankel, S. (1957). A colorimetric method for the determination of serum glutamic oxalacetic and glutamic pyruvic transaminases. *American Journal of Clinical Pathology*, 28(1), 56–63.

297. Reynolds, C. A., Brown, D. C., Rush, J. E., et al. (2012). Prediction of first onset of congestive heart failure in dogs with degenerative mitral valve disease: the PREDICT cohort study. *J Vet Cardiol*, 14, 193–202.

298. Rhinehart, J. D., Schober, K. E., Scansen, B. A., Yildiz, V., Bonagura, J. D. (2017). Effect of body position, exercise, and sedation on estimation of pulmonary artery pressure in dogs with degenerative atrioventricular valve disease. *J Vet Intern Med*, 31, 1611–1621.

299. Rossi, R., Corino, C., Pastorelli, G., Durand, P., Prost, M. (2009). Assessment of antioxidant activity of natural extracts. *Ital. J. Anim. Sci.*, 8(2), 655–



657.

300. Rush, J. E., Freeman, L. M., Brown, D. J., Brewer, B. P., Ross, J. N. Jr, Markwell, P. J. (2000). Clinical, echocardiographic, and neurohormonal effects of a sodiumrestricted diet in dogs with heart failure. *J Vet Intern Med*, 14(5), 513–520.

301. Russell, N. J., Irwin, P. J., Hopper, B.J., Olivry, T., Nicholls, P. K. (2008). Acute necrotising pulmonary vasculitis and pulmonary hypertension in a juvenile dog. *J Small Anim Pract*, 49, 349–355.

302. Sabbah, H. N., Levine, T. B., Gheorghide, M., Kono, T., Goldstein, S. (1993). Hemodynamic response of a canine model of chronic heart failure to intravenous dobutamine, nitroprusside, enalaprilat, and digoxin. *Cardiovasc Drugs Ther*, 7, 349–356.

303. Sahn, D. J., DeMaria, A., Kisslo, J. & Weyman, A. (1978) Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation*, 58(6), 1072–1083.

304. Santilli, R. A. (2009). Outflow tract segmental arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in an English Bulldog. *J Vet Cardiol*, 11(1), 47–51.

305. Santilli, R. A., Bontempi, L. V., Perego, M. (2011). Ventricular tachycardia in English bulldogs with localised right ventricular outflow tract enlargement. *J Small Anim Pract*, 52(11), 574–580.

306. Santilli, R. A., Battaia, S., Perego, M., et al. (2017). Bartonella-associated inflammatory cardiomyopathy in a dog. *J Vet Cardiol*, 19(1), 74–81.

307. Sargent, J., Connolly, D. J., Watts, V., et al. (2015). Assessment of mitral regurgitation in dogs: comparison of results of echocardiography with magnetic resonance imaging. *J Small Anim Pract*, 56, 641–650.

308. Sargent, J., Muzzi, R., Mukherjee, R., et al. (2015). Echocardiographic predictors of survival in dogs with myxomatous mitral valve disease. *J Vet Cardiol*, 17, 1–12.

309. Schober, K. E., Baade, H. (2006). Doppler echocardiographic prediction of pulmonary hypertension in West Highland white terriers with chronic

pulmonary disease. *J Vet Intern Med*, 20, 912–920.

310. Schober, K. E., Hart, T. M., Stern, J. A., et al. (2010). Detection of congestive heart failure in dogs by Doppler echocardiography. *J Vet Intern Med*, 24, 1358–1368.

311. Seibert, R.L., Maisenbacher, H. W., Prosek, R., et al. (2010). Successful closure of left-to-right patent ductus arteriosus in three dogs with concurrent pulmonary hypertension. *J Vet Cardiol*, 12, 67–73.

312. Serres, F., Chetboul, V., Gouni, V., Tissier, R., Sampedrano, C. C., Pouchelon, J. L. (2007). Diagnostic value of echo-Doppler and tissue Doppler imaging in dogs with pulmonary arterial hypertension. *J Vet InternMed*, 21, 1280–1289.

313. Serres, F., Nicolle, A.P., Tissier, R., Gouni, V., Pouchelon, J.L., Chetboul, V. (2006). Efficacy of oral tadalafil, a new long-acting phosphodiesterase-5 inhibitor, for the short-term treatment of pulmonary arterial hypertension in a dog. *J Vet Med A*, 53, 129–133.

314. Serres, F. J., Chetboul, V., Tissier, R., et al. (2006). Doppler echocardiography derived evidence of pulmonary arterial hypertension in dogs with degenerative mitral valve disease: 86 cases (2001–2005). *J Am VetMed Assoc*, 229, 1772–1778.

315. Simonneau, G., Galiè, N., Rubin, L. J. (2004). Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*, 43, S5–S12.

316. Sies, H. (1997). Oxidative stress: oxidants and antioxidants. *Exp Physiol*, 82, 291–295.

317. Singletary, G. E., Morris, N. A., et al. (2012). Prospective evaluation of NT-proBNP assay to detect occult dilated cardiomyopathy and predict survival in Doberman Pinschers. *J Vet Intern Med*, 26(6), 1330–1336.

318. Sisson, D. D. et al. (1995). Acute and short-term hemodynamic, echocardiography, and clinical effects of enalapril maleate in dogs with naturally acquired heart failure: results of the invasive multicenter PROspectiveveterinary evaluation of Enalapril study: the IMPROVE study group. *J Vet Intern Med*, 9,

234–242.

319. Shcherbatyy, A. R., Slivinska, L. G., Gutyj, B. V., Fedorovych, V. L., Lukashchuk, B. O. (2019). Influence of Marmix premix on the state of lipid peroxidation and indices of non-specific resistance of the organism of pregnant mares with microelementosis. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*, 10(1), 87–92.

320. Shcherbatyy, A. G., Slivinska, L. G., Gutyj, B. V., Golovakha, V. I., Piddubnyak, A. V., Fedorovuch, V. L. (2017). The influence of a mineral-vitamin premix on the metabolism of pregnant horses with microelemetosis. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*, 8(2), 293–398.

321. Slivinska, L. G., Shcherbatyy, A. R., Lukashchuk, B. O., Zinko, H. O., Gutyj, B. V., Lychuk, M. G., Chernushkin, B. O., Leno, M. I., Prystupa, O. I., Leskiy, K. Y., Slepokura, O. I., Sobolev, O. I., Shkromada, O. I., Kysterna, O. S., Musiienko, O. V. (2019). Correction of indicators of erythrocytopoiesis and microelement blood levels in cows under conditions of technogenic pollution. *Ukrainian Journal of Ecology*, 9(2), 127–135.

322. Summerfield, N. J., Boswood, A., O'Grady, M. R., et al. (2012). Efficacy of pimobendan in the prevention of congestive heart failure or suddendeadth in Doberman pinschers with preclinical dilated cardiomyopathy (the PROTECT study). *J Vet Intern Med*, 26, 1337–1349.

323. Slivinska, L., Fedorovych, V., Gutyj, B., Lychuk, M., Shcherbatyy, A., Gudyma, T., Chernushkin, B., Fedorovych, N. (2018). The occurrence of osteodystrophy in cows with chronic micronutrients deficiency. *Ukrainian Journal of Ecology*, 8(2), 24–32.

324. Suzuki, S., Fukushima, R., Ishikawa, T., et al. (2011). The effect of pimobendan on left atrial pressure in dogs with mitral valve regurgitation. *J Vet Intern Med*, 25, 1328–1333.

325. Suzuki, S., Fukushima, R., Ishikawa, T., et al. (2011). The effect of pimobendan on left atrial pressure in dogs with mitral valve regurgitation. *J Vet Intern Med*, 25, 1328–1333.

326. Swann, J. W., Sudunagunta, S., Covey, H. L., English, K., Hendricks, A., Connolly, D. J. (2014). Evaluation of red cell distribution width in dogs with pulmonary hypertension. *J Vet Cardiol*, 16, 227–235.
327. Swift, S., Baldin, A., Cripps, P. (2017). Degenerative valvular disease in the cavalier king Charles spaniel: results of the UK breed scheme 1991–2010. *J Vet Intern Med*, 31, 9–14.
328. Steinberg, D. (1997). Low density lipoprotein oxidation and its pathobiological significance. *J Biol Chem*, 272, 20963–20966.
329. Thomason, J. D., Rapoport, G., Fallaw, T. (2014). The influence of enalapril and spironolactone on electrolyte concentrations in Doberman pinschers with dilated cardiomyopathy. *Vet J.*, 202(3), 573–577.
330. Tidholm, A., Hoglund, K., Haggstrom, J., et al. (2015). Diagnostic value of selected echocardiographic variables to identify pulmonary hypertension in dogs with myxomatous mitral valve disease. *J Vet InternMed*, 29, 1510–1517.
331. Tilley, L. P. (2008). *Manual of Canine and Feline Cardiology*. Tilley. Philadelphia, 443.
332. Tudus, P. M. (2000). Estrogen and gender effects on muscle damage, inflammation, and oxidative stress. *Can. J. Appl. Physiol.*, 25, 274–287.
333. Tjostheim, S. S., Kellihan, H. B., Grint, K. A., Stepien, R. L. (2019). Effect of sildenafil and pimobendan on intracardiac infections in four dogs. *J Vet Cardiol*, 23, 96–103.
334. Toyoshima, Y., Kanemoto, I., Arai, S., et al. (2007). A case of long-term sildenafil therapy in a young dog with pulmonary hypertension. *J Vet Med Sci*, 69, 1073–1075.
335. Trofimjak, R., Slivinska, L. (2016). Diagnosis of chronic heart failure dogs – existing methods and future prospects. *Scientific Messenger of LNU of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary Sciences*, 18(3(71)), 130–133.
336. Tsimikas, S. (2008). In vivo markers of oxidative stress and therapeutic interventions. *Am. J. Cardiol.*, 101, 34–42.

337. Uechi, M., Mizukoshi, T., Mizuno, T., et al. (2012). Mitral valve repair under cardiopulmonary bypass in small-breed dogs: 48 cases (2006–2009). *J Am Vet Med Assoc*, 240, 1194–1201.
338. Uechi, M. (2012). Mitral valve repair in dogs. *J Vet Cardiol*, 14, 185–192.
339. Ueda, Y., Johnson, L. R., Ontiveros, E. S., Visser, L. C. (2019). Gunther Harrington CT, Stern JA. Effect of a phosphodiesterase-5A (PDE5A) gene polymorphism on response to sildenafil therapy in canine pulmonary hypertension. *Sci Rep*, 9, 6899.
340. Valko, M., Morris, H., Cronin, M. T. (2005). Metals, toxicity and oxidantive stress. *Curr. Med. Chem*, 12(10), 1161–1208.
341. Valko, M. Rhodes, C. J., Moncol, J. (2006). Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chem. Biol. Interact.*, 160(1), 1–40.
342. Varcholyak, I. S., Gutyi, B. V. (2019). Determination of the chronic toxicity of preparation “Bendamin” on laboratory animals. *Theoretical and Applied Veterinary Medicine*, 7(2), 63–68.
343. Varkholiak, I. S., Gutyj, B. V. (2020). 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*, 3(1), 38–41.
344. Varkholiak, I., Gutyj, B., Leskiv, Kh. (2020). Influence of «bendamin» on the indices of antioxidant protection in rat’s blood by an experimental doxorubicin-induced cardiomyopathy. *Scientific Light*, 35, 41–44.
345. Visser, L. C., Scansen, B. A., Brown, N. V., Schober, K. E., Bonagura, J. D. (2015). Echocardiographic assessment of right ventricular systolic function in conscious healthy dogs following a single dose of pimobendan versus atenolol. *J Vet Cardiol*, 17, 161–172.
346. Wess, G., Domenech, O., Dukes-McEwan, J., et al. (2017). European Society of Veterinary Cardiology screening guidelines for dilated cardiomyopathy

in Doberman Pinschers. *J Vet Cardiol*, 19(5), 405–415.

347. Wess, G. (2010). Prevalence of Dilated Cardiomyopathy in Doberman Pinschers in Various Age Groups. *Philadelphia*, 1–6.

## ДОДАТКИ

**НАУКОВІ ПРАЦІ, В ЯКИХ ОПУБЛІКОВАНІ ОСНОВНІ НАУКОВІ  
РЕЗУЛЬТАТИ ДИСЕРТАЦІЇ**

*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 збрала 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

*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». Затверджені 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).*

**ДОДАТОК Б****АПРОБАЦІЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЙНОЇ РОБОТИ**

II Міжнародна науково-практична конференція викладачів і студентів «Актуальні аспекти біології тварин, ветеринарної медицини та ветеринарно-санітарної експертизи» (Дніпропетровський державний аграрно-економічний університет, 1–2 червня 2017, м. Дніпро) – *виступ на секційному засіданні.*

XVII Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених «Молоді вчені у вирішенні актуальних проблем біології, тваринництва та ветеринарної медицини», присвячена 100-річчю від дня народження доктора біологічних наук Третевича Володимира Івановича (Інститут біології тварин НААН, 6–7 грудня 2018, Львів) – *виступ на секційному засіданні.*

Всеукраїнська наукова конференція «Сучасні методи діагностики, лікування та профілактика у ветеринарній медицині» (ЛНУВМБ імені С. З. Гжицького, 29–30 жовтня 2018, Львів) – *виступ на секційному засіданні.*

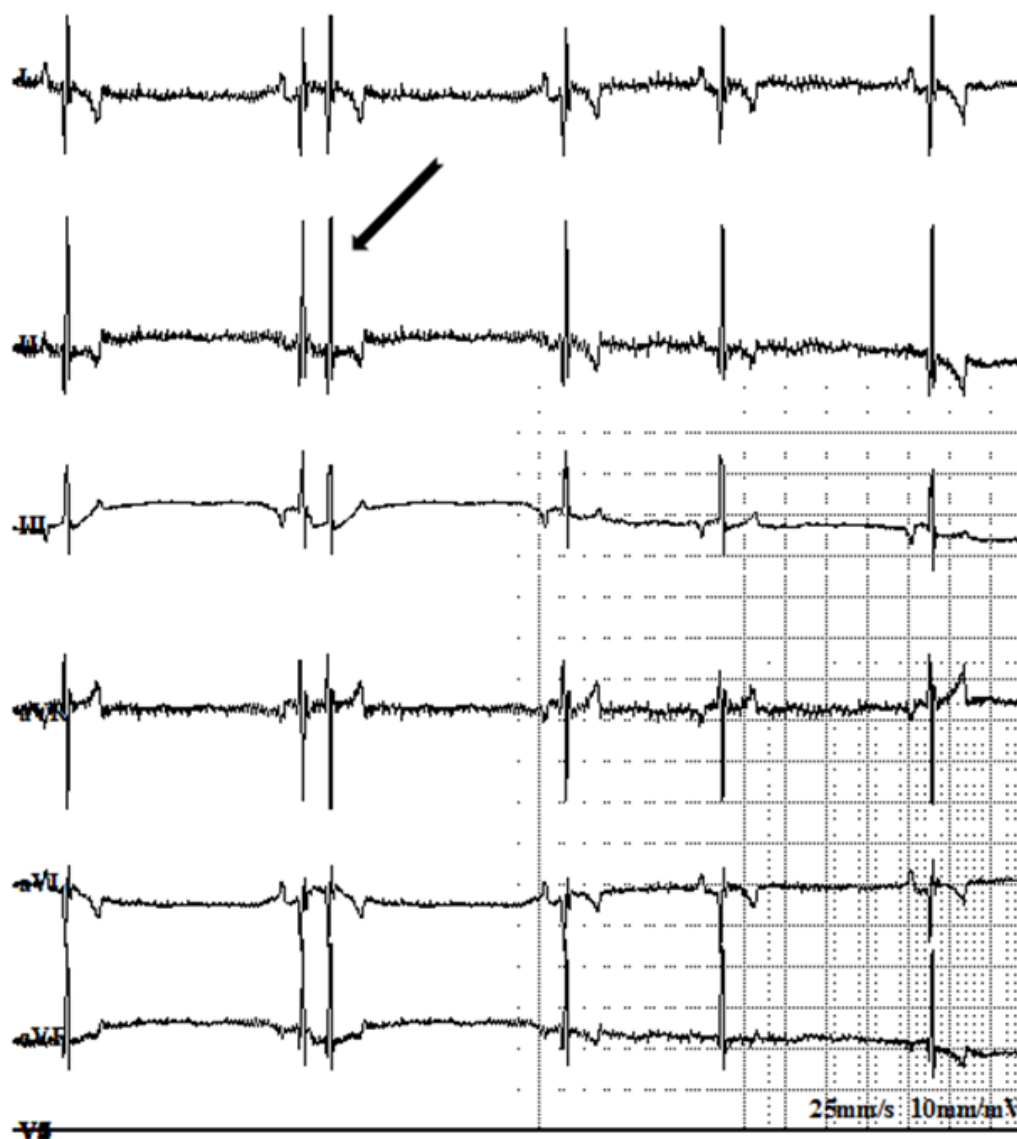
VIII Міжнародна науково-практична конференція «Ветеринарні препарати: розробка, контроль якості та застосування» (ДНДКІ ветпрепаратів та кормових добавок, 1–4 жовтня 2019, Львів) – *виступ на секційному засіданні.*

## ДОДАТОК В

**Рентгенографічні показники у собак собак за розвитку серцевої  
недостатності та дії препарату «Бендамін» ( $M \pm m$ ;  $n=10$ )**

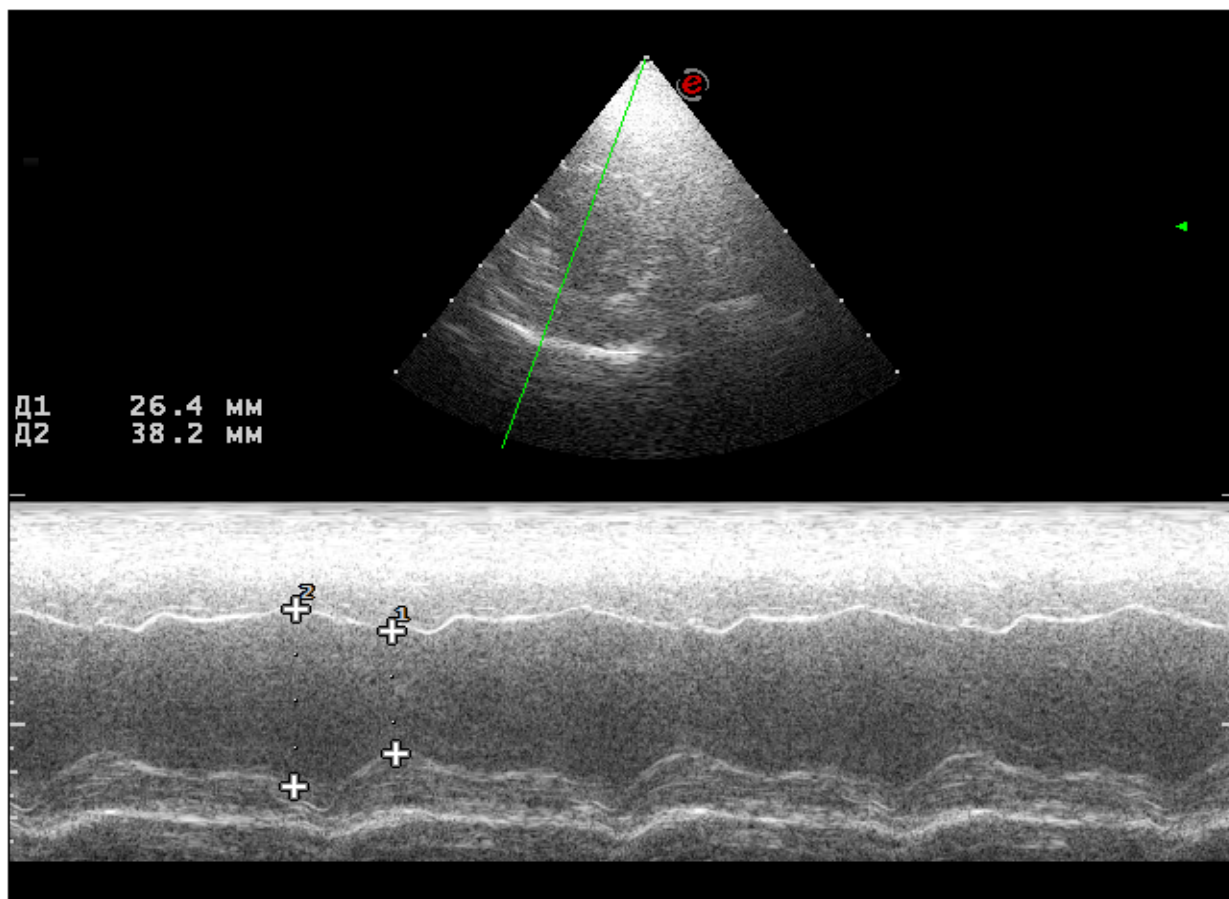
Показники	Групи тварин		
	Контрольна	Дослідна	
		до лікування	після лікування
Коефіцієнт Б'юкенана	$\leq 10.5$	11.1-13.3	10.4-11.2
Кардіоторакальний індекс	До 0.55	0.55-0.67	0.55-0.63
VLAS	2.1	2.3-3.8	2.3-2.5

Електрокардіографія серця собаки породи спанієль. Ектопічне скорочення. Суправентрикулярна екстрасистоля.



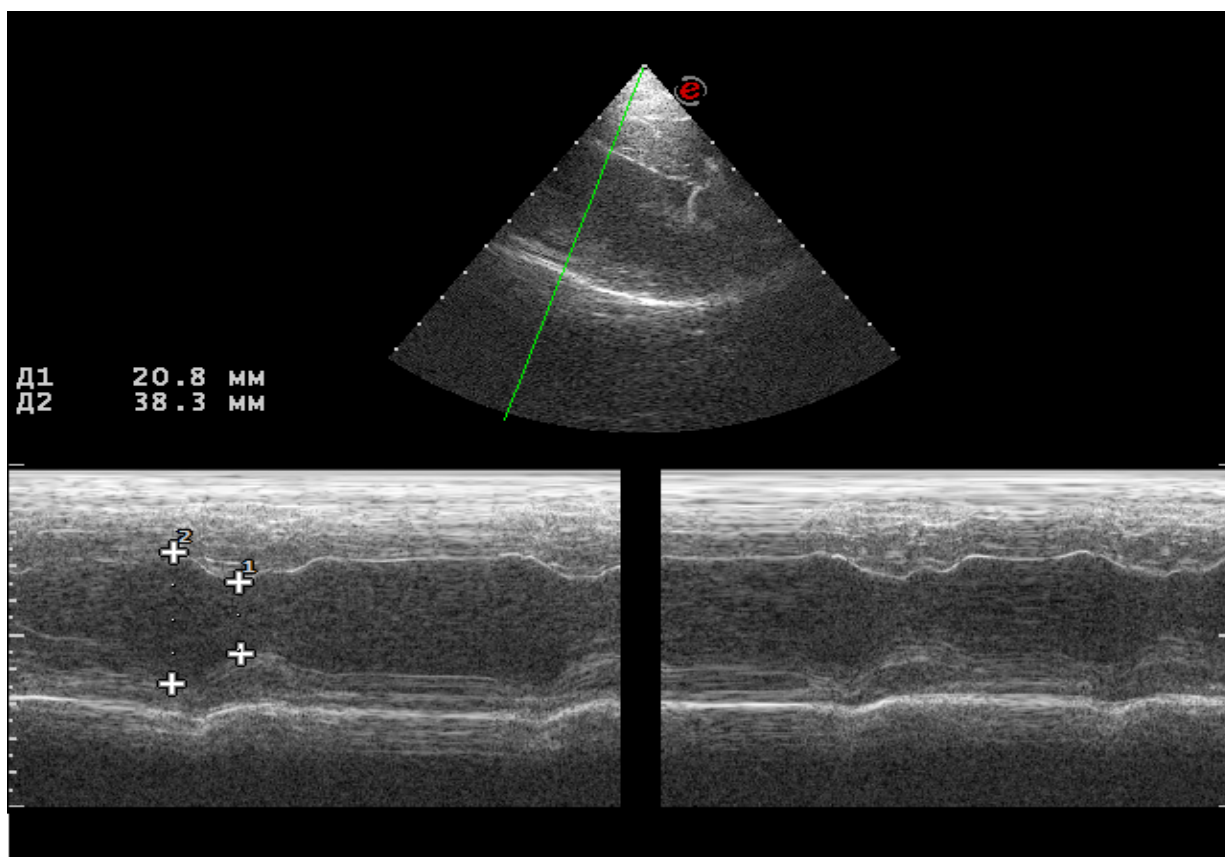
## ДОДАТОК Д

Ультрасонограма серця собаки до застосування терапії, М-режим.  
Д1 – кінцевий систолічний розмір, Д2 – кінцевий діастолічний розмір.  
ФС-32%,ФВ-60%



## ДОДАТОК Е

Ультрасонограма серця собаки після застосування терапії на 30 день,  
М-режим. Д1 – кінцевий систолічний розмір, Д2 – кінцевий діастолічний  
розмір. ФС-47%,ФВ-79%



**Ехокардіографічні показники**

Показники	Групи тварин		
	Контрольна	Дослідна	
		до лікування	після лікування
<b>Співвідношення ЛП/Ао</b>	1.2-.1.5	1.7-2.5	1.5-2.3
<b>Індекс скорот- ливості, %</b>	35-46	25-51	34-51



## ДОДАТОК 3

ДКПП 21.20.13

УКНД 11.220


**ПОГОДЖЕНО**

Директор ДНДКІ ветпрепаратів  
та кормових добавок,  
д.вет.н., професор, академік НААН

  
\_\_\_\_\_ І. Я. Коцюмбас  
" \_\_\_\_\_ 2018р.

**ЗАТВЕРДЖУЮ**

Ректор національного  
університету ветеринарної  
медицини та біотехнологій  
ім. С.З. Гжицького  
д.вет.н., професор

  
\_\_\_\_\_ В.В. Сتيبيل  
" \_\_\_\_\_ 2018р.

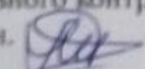
**БЕНДАМІН****ТЕХНІЧНІ УМОВИ**

ТУ У 21.2 – 00492990 -019:2018

(Введено вперше) \_\_\_\_\_  
Дата надання чинності \_\_\_\_\_  
Чинні до \_\_\_\_\_

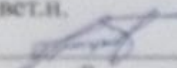
**ПОГОДЖЕНО**

Заступник директора ДНДКІ  
ветпрепаратів та кормових добавок з  
питань наукового забезпечення  
стандартизації, сертифікації і  
державного контролю у ветмедицині,  
к. с.-г.н.


  
\_\_\_\_\_ Т. Р. Левицький  
" \_\_\_\_\_ 2018 р.

**РОЗРОБЛЕНО**

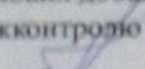
Професор кафедри фармакології  
та токсикології ЛНУВМБ імені  
С.З. Гжицького  
д.вет.н.

  
\_\_\_\_\_ Б.В. Гутий  
" \_\_\_\_\_ 2018р.

Аспірант кафедри фармакології  
та токсикології ЛНУВМБ імені  
С.З. Гжицького

  
\_\_\_\_\_ І.С. Вархоляк  
" \_\_\_\_\_ 2018р.

Старший науковий співробітник  
ДНДКІ ветпрепаратів та  
кормових добавок, відділ  
держконтролю та стандартизації

  
\_\_\_\_\_ Л.В. Курилас  
" \_\_\_\_\_ 2018р.



## ДОДАТОК К

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Перший проректор Львівського  
національного університету  
ветеринарної медицини та біотехнологій  
імені С. З. Гжицького



І. Б. Турко

2020 р.

## Картка впровадження

Про впровадження результатів дисертаційної роботи аспіранта / вечірня форма навчання/ кафедри фармакології та токсикології Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького Вархоляк Ірини Степанівни «Фармакодинаміка кардіопрепарату за патологій серцево-судинної системи у собак».

Дисертанткою розроблено новий кардіопрепарат «Бендамін», виготовлений на основі інгібітора фосфодіестерази-3 та етилметилгідроксипіридин сукцинату. Відповідно до вимог проведено доклінічні (лабораторні щури) і клінічні (собаки) дослідження. Встановлено параметри гострої та хронічної токсичності, а також кумулятивні властивості бендаміну за внутрішньошлункового застосування. Науково обґрунтовано і експериментально підтверджено доцільність застосування бендаміну собакам за розвитку кардіоміопатій.

Проведені дослідження відображають основні положення дисертаційної роботи та можуть бути використані у наукових дослідженнях та навчальному процесі при вивченні дисциплін: «Ветеринарна фармакологія», «Ветеринарна токсикологія», «Діагностика і терапія внутрішніх хвороб дрібних тварин» тощо.

Розглянуто і схвалено на засіданні кафедри фармакології та токсикології (протокол № 17 від 12 лютого 2020 р.)

Завідувач кафедри, професор

В. М. Гунчак

## ДОДАТОК Л



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

ФОП М.І.Дацишин

16.01.2020

## АКТ

про впровадження застосування «Бендаміну» у собак за серцевої недостатності

Ми, що нижче підписалися, лікар ветеринарної медицини Дацишин М.І., лікар ветеринарної медицини Бурик В.В. склали акт про те, що в умовах ветеринарної клініки «Vetpraktik» міста Львова впроваджено у клінічну практику застосування препарату «Бендамін» у собак, хворих серцевою недостатністю.

Кардіопрепарат «Бендамін» створено на основі інгібітора фосфодіестерази-3 та етилметилгідроксипіридин сукцинату. Рекомендовано задавати внутрішньо у дозі 20 мг/кг щоденно.

Акт складено в 3 примірниках.

ФОП, лікар ветеринарної медицини Дацишин М.І.

Лікар ветеринарної медицини Бурик В.В.

## ДОДАТОК М



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

ФОП Ю.І. Дубовицький

22.01.2020

## АКТ

про впровадження застосування «Бендаміну» у собак за серцевої недостатності

Ми, що нижче підписалися, лікар ветеринарної медицини Дубовицький Ю.І., лікар ветеринарної медицини Карпінська А.З. склали акт про те, що в умовах ветеринарної клініки «ВетПлюс» міста Львова впроваджено у клінічну практику застосування препарату «Бендамін» у собак, хворих серцевою недостатністю.

Кардіопрепарат «Бендамін» створено на основі інгібітора фосфодіестерази-3 та етилметилгідроксипіридин сукцинату. Рекомендовано задавати внутрішньо у дозі 20 мг/кг щоденно.

Акт складено в 3 примірниках.

ФОП, лікар ветеринарної медицини Дубовицький Ю.І.

Лікар ветеринарної медицини Карпінська А.З.



## ДОДАТОК Н

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної та  
організаційної роботи, професор

Жмайлов В.М.

2020 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Даним актом стверджується, що результати, висвітлені в дисертаційній роботі Вархоляк Ірини Степанівни на тему: «Фармакодинаміка кардіопрепарату за патологій серцево-судинної системи у собак» з напрямку 211 «Ветеринарна медицина» впроваджено у навчальний процес при викладанні дисципліни «Ветеринарна фармакологія та токсикологія».

Дані щодо застосування кардіопрепарату «Бендамін», виготовленого на основі інгібітора фосфодіестерази-3 та етилметилгідроксипіридин сукцинату, за серцевої недостатності у собак будуть використані при підготовці здобувачів вищої освіти за ступенем «доктор філософії (PhD)», спеціальності «Ветеринарна медицина» у Сумському національному аграрному університеті МОН України.

Розглянуто, схвалено та затверджено на засіданні кафедри ветсанекспертизи, мікробіології, зоогігієни та безпеки і якості продуктів тваринництва протокол № 2 від 14 вересня 2020 р.

Завідувач кафедри ветсанекспертизи,  
мікробіології, зоогігієни та безпеки і  
якості продуктів тваринництва СНАУ,  
д.вет.н., професор

Т.І. Фотіна