

Э. В. Супрун, М. С. Терещенко

## Изучение морфофункциональных параметров кардиомиоцитов в условиях алкогольной кардиомиопатии на фоне применения комбинированного лекарственного средства

*Национальный фармацевтический университет МЗ Украины, г. Харьков*

*Ключевые слова: экспериментальная алкогольная кардиомиопатия, комбинированное средство L-аргинина с тиотриазолином, Милдронат, Мексидол, Тиотриазолин*

Злоупотребление алкоголем является серьезной медицинской и социально-экономической проблемой. По данным Всемирной организации здравоохранения количество больных алкоголизмом в 2000-е годы достигло 140 млн [1]. В настоящее время потребление алкоголя в США снизилось, а в странах бывшего СССР и Японии – возросло.

Регулярное злоупотребление алкоголем приводит к развитию алкогольной кардиомиопатии (АКМП), причем данная патология является причиной развития фатального осложнения, вызывая 1/5 всех случаев внезапной сердечной смерти [2]. По данным разных авторов, распространенность заболевания колеблется в пределах от 3,8 % до 40% всех кардиомиопатий [3].

АКМП представляет собой специфическую дилатационную кардиомиопатию (МКБ-142.6), которая, как по патогенезу, так и по особенностям своей клинической картины в значительной мере отличается от других наиболее распространенных заболеваний сердечно-сосудистой системы [4]. Это связано с тем, что в основе АКМП лежит некоронарогенное, невоспалительное моноэтиологическое алкоголь-обусловленное токсическое повреждение сердечной мышцы, тонкие механизмы которого до настоящего времени окончательно не изучены. Употребление алкоголя ассоциируется с нарушением сократитель-

ной функции миокарда и развитием апоптоза, хотя механизмы этих процессов до конца не изучены. К возможным механизмам поражения сердца при алкоголизме относятся: прямое токсическое действие этанола и его метаболита ацетальдегида на миокард, развитие электролитных нарушений и недостаточности тиамина, влияние различных веществ, добавляемых в алкоголь, активация симпатно-адреналовой системы. С действием метаболита алкоголя ацетальдегида связывают нарушения синтеза сократительных белков, метаболизма липидов и функции митохондрий, транспорта и связывания кальция [5]. Кроме того, существенную роль может играть и влияние ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, цитокинов и натрийуретического пептида [4].

Несмотря на всю значимость этой проблемы, сколько-нибудь эффективной схемы терапии АКМП до настоящего времени не существует [6, 7]. В настоящее время комплекс мероприятий, направленных на лечение больных с АКМП, сводится к прекращению потребления алкоголя, проведению симптоматической и общеукрепляющей терапии. Лечение сопутствующей АКМП хронической сердечной недостаточности (ХСН), проводимое по схемам, используемым при терапии ХСН другой этиологии [6, 8], ограничивается применением адреноблокаторов, блокаторов кальциевых каналов, витаминных препаратов и метаболитотропных кардиопротекторов и, как правило, малоэффективно [9].

Вместе с тем, учитывая, что в патогенезе АКМП значительную роль играет

окислительный стресс, нарушения метаболизма и транспорта свободных жирных кислот, патогенетически обоснованной при этом заболевании является метаболическая терапия [8]. В комплексной терапии АКМП в качестве метаболитотропных кардиопротекторов широкое применение нашли препараты «Милдронат» [10] и «Мексидол» [11]. Однако в реальной клинической практике при назначении этих средств не всегда удается достичь адекватный клинический эффект [12].

Несовершенство существующих концепций медикаментозной терапии структурно-функциональных нарушений миокарда на фоне хронической алкогольной интоксикации определяет настоятельную необходимость поиска и создания новых лекарственных препаратов строго направленного действия, с учетом комплекса механизмов повреждающего действия этилового алкоголя на миокард. В этом отношении несомненный интерес представляет комбинированное средство L-аргина с тиотриазолином в оптимальном соотношении 4:1, получившее название «Аргитрил» (разработка НПО «Фарматрон»), который проявляет кардиопротекторное действие при экспериментальном инфаркте миокарда.

*Цель исследования* – изучение кардиопротекторного действия комбинированного лекарственного препарата L-аргина с тиотриазолином (4:1) (Аргитрил) в сравнении с классическими метаболитотропными препаратами Милдронатом, Мексидолом, Тиотриазолином по влиянию на морфофункциональные характеристики кардиомиоцитов в условиях моделирования алкогольной кардиомиопатии.

*Материалы и методы.* В эксперименте использовано 60 белых беспородных крыс-самцов массой 170–180 г, полученных из питомника ГУ «Институт фармакологии и токсикологии НАМН Украины», которые содержались в виварии при свободном доступе к пище (стандартный гранулированный корм) и воде, при естественной смене дня и ночи. Все экспериментальные процедуры осуществляли в соответствии с «Положением об использовании живот-

ных в биомедицинских исследованиях», Общими принципами работы на животных, одобренными I Национальным конгрессом по биоэтике (Киев, Украина, 2001 г.) и согласованными с положениями Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей (Страсбург, Франция, 1986 г.).

АКМП вызывали внутрижелудочным введением с помощью металлического зонда 20 % раствора этанола в дозе 8 г/кг в течение 90 сут. Данная модель воспроизводит структурные и функциональные нарушения в миокарде, характерные для АКМП [13]. Все животные были разделены на 6 групп по 10 особей в каждой. Исследуемые препараты вводили внутрижелудочно в течение 30 сут. после моделирования патологии – предлагаемое средство (L-аргинин 100 мг/мл + тиотриазолин 25 мг/мл (4:1) – 200 мг/кг (в пересчете на L-аргинин); Милдронат (Гриндекс, Латвия) – 250 мг/кг; Мексидол (ООО «НПК «Фармасофт», Россия) – 200 мг/кг, Тиотриазолин (ПАО «Галичфарм», Украина) – 50 мг/кг [9]. Контрольная и интактная группы получали соответствующий объем физиологического раствора. Животных выводили из эксперимента через 2–4 мин после инъекции этаминала натрия (40 мг/кг) (до потери рефлекса выпрямления) с целью минимализации нейрометаболических нарушений.

Верхушечную часть сердца помещали в фиксатор Карнуа на 24 ч. После стандартной процедуры обезжизивания ткани и ее пропитки хлороформом и парафином миокард заливали в парапласт (MkCormick, США). На ротационном микротоме Microm-325 (Microm Congr., Германия) готовили серийные гистологические срезы толщиной 5 мкм. Для изучения морфофункционального состояния миокарда гистологические срезы депарафинировали по стандартной методике и окрашивали галоцианин-хромовыми квасцами по Эйнарсону для специфического выявления РНК [14]. Морфометрический анализ кардиомиоцитов проводили на микроскопе Axioskop (Zeiss, Germany) при помощи видеокамеры COHU-4922 (USA)

и вводили в систему цифрового анализа изображения VIDAS-386 (Kontron Elektronik, Germany). Определяли следующие показатели: площадь ядер кардиомиоцитов ( $\text{мкм}^2$ ); концентрацию РНК в ядрах кардиомиоцитов в единицах оптической плотности ( $E_{\text{оп}}$ ); концентрацию РНК в цитоплазме кардиомиоцитов в единицах оптической плотности ( $E_{\text{оп}}$ ); плотность ядер кардиомиоцитов как показатель количества ядер клеток на  $1 \text{ мм}^2$  площади ткани миокарда; ядерно-цитоплазматический коэффициент как показатель суммарной площади ядер кардиомиоцитов на  $1 \text{ мм}^2$  площади ткани миокарда.

Достоверность отличий между экспериментальными группами определяли при помощи непараметрического U-критерия Манна-Уитни. Достоверными считали отличия с уровнем значимости более 95 % ( $p < 0,05$ ). Результаты исследования обработаны с применением статистического пакета лицензионной программы «STATISTICA for Windows 6.1» (StatSoft Inc., № AXX R712D833214SAN5), а также «SPSS 16.0», «Microsoft Excel 2003».

**Результаты и их обсуждение.** В результате проведенных исследований было установлено, что через 30 сут после завершения 90-сут алкоголизации у животных формируется АКМП – гистологически выявлены деструктивные изменения кардиомиоцитов, проявляющиеся в виде фуксинофилии, анизотропии, накопления в саркоплазме свободных липидов. Наряду с данными изменениями в миокарде обнаруживались явления пролиферации соединительно-тканых элементов, очаговое ожирение миокарда и развитие выраженного периваскулярного кардиосклероза.

Обращает на себя внимание достоверное снижение у животных контрольной группы ядерно-цитоплазматического коэффициента на 26,2 % и плотности ядер на 19,1 % по сравнению с интактными животными, что отражает наличие у них патологической гипертрофии миокарда, апоптоза и гибели кардиомиоцитов (таблица). Также у животных этой группы наблюдалось повышение площади ядер

кардиомиоцитов на 10,5 % с параллельным уменьшением концентрации РНК – в ядрах на 24 % и в цитоплазме кардиомиоцитов – на 26,6 %. Принимая во внимание важную роль РНК в процессе синтеза структурных и ферментных белков клеток, становится очевидной возможность подавления протеинсинтетической функции кардиомиоцитов в условиях алкогольной кардиомиопатии. Таким образом, морфологические изменения кардиомиоцитов у крыс с АКМП характеризуются снижением плотности ядер кардиомиоцитов, увеличением их площади, снижением концентрации ядерной и цитоплазматической РНК и низким ядерно-цитоплазматическим коэффициентом по сравнению с интактными животными, то есть, признаками патологической гипертрофии миокарда.

Курсовое введение Милдроната в дозе 250 мг/кг приводило к большему по сравнению с группой контроля снижению плотности ядер кардиомиоцитов на 6,9 % и уменьшению ядерно-цитоплазматического коэффициента на 6,6 % на фоне увеличения площади ядер кардиомиоцитов на 9,5 %. Выявленные данные свидетельствуют о том, что Милдронат не оказывал влияние на признаки патологической гипертрофии миокарда при АКМП. Введение Милдроната приводило к достоверному повышению РНК в цитоплазме кардиомиоцитов на 18,1 %, не влияя на этот показатель в ядрах. Выявленный эффект препарата может быть обусловлен тем, что Милдронат опосредованно через повышение концентрации гамма-бутиробетаина способен влиять на регуляцию фактора ядерной транскрипции NF $\kappa$ B, повышать экспрессию мРНК iNOS не влияя на eNOS и гиперпродукцию цитотоксических форм NO, играющих важную роль в процессах пролиферации, апоптоза [9].

Курсовое введение Мексидола в дозе 200 мг/кг не оказывало достоверного влияния на показатель плотности ядер кардиомиоцитов, но повышало ядерно-цитоплазматический коэффициент на 9,3 % на фоне достоверного увеличения площади ядер кардиомиоцитов на 15,2 %. Введение Мексидола приводит

Морфофункциональные показатели кардиомиоцитов крыс с алкогольной кардиомиопатией

Группа животных	Площадь ядра, мкм <sup>2</sup>	Концентрация РНК в ядре, E <sub>оп</sub>	Концентрация РНК в цитоплазме, E <sub>оп</sub>	Плотность ядер, количество ядер/мм <sup>2</sup>	Ядерно-цитоплазматический коэффициент
Интактная (n = 10)	13,30 ± 0,20	0,250 ± 0,002	0,0150 ± 0,0002	4611,4 ± 85,9	0,061 ± 0,001
Контроль (алкогольная кардиомиопатия) (n = 10)	14,70 ± 0,35	0,190 ± 0,002*	0,0110 ± 0,0003*	3726,1 ± 143,7*	0,045 ± 0,001*
Алкогольная кардиомиопатия + Милдронат, 250 мг/кг (n = 10)	16,10 ± 0,77*	0,190 ± 0,004 <sup>к</sup>	0,0130 ± 0,0005 <sup>к</sup>	3467,4 ± 208,4*	0,042 ± 0,001*
Алкогольная кардиомиопатия + Мексидол, 200 мг/кг (n = 10)	16,90 ± 0,61*	0,210 ± 0,001*	0,0140 ± 0,0003 <sup>к</sup>	3780,4 ± 163,4*	0,049 ± 0,001*
Алкогольная кардиомиопатия + Тиотриазолин, 50 мг/кг (n = 10)	15,73 ± 0,51*	0,240 ± 0,003*	0,0140 ± 0,0002 <sup>к</sup>	3820,50 ± 142,47*	0,049 ± 0,001*
Алкогольная кардиомиопатия + Артинин/ Тиотриазолин (4:1), 200 мг/кг (n = 10)	13,26 ± 0,65 <sup>к, 1, 2, 3</sup>	0,280 ± 0,003 <sup>к, 1, 2, 3</sup>	0,0170 ± 0,0004 <sup>к, 1, 2, 3</sup>	4451,30 ± 187,34 <sup>к, 1, 2, 3</sup>	0,054 ± 0,001 <sup>к, 3</sup>

Примечание. \*Изменения достоверны по отношению к интактным животным ( $p < 0,05$ ), <sup>к</sup>изменения достоверны по отношению к животным контрольной группы ( $p < 0,05$ ), <sup>1</sup>изменения достоверны по отношению к группе животных, получающих Милдронат ( $p < 0,05$ ), <sup>2</sup>изменения достоверны по отношению к группе животных, получающих Мексидол ( $p < 0,05$ ), <sup>3</sup>изменения достоверны по отношению к группе животных, получающих Тиотриазолин ( $p < 0,05$ ). n – количество животных в группе.

ло к достоверному увеличению РНК в цитоплазме кардиомиоцитов на 20,8 % и на 11,7 % в ядрах кардиомиоцитов крыс с АКМП. Рядом экспериментальных и клинических работ установлено, что Мексидол нормализует некоторые механизмы энергетического метаболизма при ишемии миокарда, снижает плотность апоптотически измененных кардиомиоцитов, уменьшает зону некроза, улучшает сократимость миокарда. Мексидол, являясь сквенджером АФК, может прерывать АФК-зависимые механизмы экспрессии IL-1b и тем самым прерывать механизмы фиброза [9, 15].

В результате терапии Тиотриазолином в дозе 50 мг/кг у крыс с АКМП усиливались процессы адаптивного протеинсинтеза, восстанавливались транскрипционные процессы в кардиомиоцитах, о чем судили по достоверному увеличению площади ядер кардиомиоцитов до 82,4 % от уровня интактных животных и увеличению уровня РНК в цитоплазме кардиомиоцитов на 20,7 % и на 27,4 % в ядрах кардиомиоцитов крыс с АКМП. Тиотриазолин является оригинальным антигипоксантом/антиоксидантом, который влияет на энергетические процессы в миокарде, защищает миокард от повреждения активными формами кислорода (АФК), стабилизирует мембрану кардиомиоцитов и имеет выраженную метаболическую активность. Доказано, что применение Тиотриазолина приводит к активизации эндотелиальной липазы, фосфомевалонаткиназы, участвующей в биосинтезе молекул терпеноидного ряда, ключевых белков клеточной мембраны кардиомиоцитов, а также увеличению экспрессии гамма-бутиробетаин гидроксилазы, что является важным в механизме развития защитного феномена preconditionирования в сердечной мышце на фоне приема Тиотриазолина при развитии эпизодов ишемии/реперфузии при ИБС [16].

Введение комбинированного средства L-аргинин/тиотриазолин в дозе 200 мг/кг в течение 30 суток после моделирования АКМП оказывало выраженное кардиопротекторное действие – приводило к достоверному по сравнению с

группой контроля увеличению плотности ядер кардиомиоцитов на 19,5 %, концентрации РНК в ядрах кардиомиоцитов на 48,3 % и в цитоплазме кардиомиоцитов на 44,6 % (свидетельствует о повышении трансляционных процессов в кардиомиоцитах и стимуляции протеинсинтеза). Введение исследуемого препарата приводило к нормализации площади кардиомиоцитов (снижение этого показателя по сравнению с контролем на 9,8 %), что свидетельствовало об уменьшении гипертрофии миокарда, а также о наличии антигипертрофического эффекта данного препарата (достоверное повышение ядерно-цитоплазматического индекса миокарда на 18,7 %). По силе кардиопротекторного эффекта комбинированное средство L-аргинина с тиотриазолином (4:1) достоверно превосходит референс-препараты Милдронат, Мексидол и Тиотриазолин по всем изученным морфофункциональным показателям миокарда в условиях АКМП.

## Выводы

1. Моделирование АКМП путем 90-сут внутривенного введения 20 % этанола (8 г/кг) приводит через 30 сут после отмены этанола к морфологическим изменениям кардиомиоцитов у экспериментальных животных – снижению плотности ядер кардиомиоцитов, повышению их площади, уменьшению концентрации ядерной и цитоплазматической РНК и низкому ядерно-цитоплазматическому коэффициенту по сравнению с группой интактных животных.
2. Курсовое 30-сут внутривенное введение животным с АКМП метаболитотропных кардиопротекторов в лечебном режиме – комбинированное средство L-аргинин/тиотриазолин (200 мг/кг в пересчете на L-аргинин), Милдронат (250 мг/кг), Мексидол (200 мг/кг) и Тиотриазолин (50 мг/кг) – приводило к различным по направленности и степени выраженности изменениям морфофункциональных показателей кардиомиоцитов. По влиянию на площадь и плотность ядер кардиомиоцитов, концентрацию РНК в ядрах и в

цитоплазме кардиомиоцитов, а также ядерно-цитоплазматический коэффициент комбинированное средство L-аргинин/тиотриазолин достоверно превосходит референс-препараты Милдронат, Мексидол и Тиотриазолин.

3. Полученные данные являются экспериментальным обоснованием возможности применения комбинированного средства L-аргинин/тиотриазолин в комплексной терапии АКМП.

Перспективы исследований заключаются в дальнейшем изучении особенностей кардиопротекторного действия комбинированного средства L-аргинин/тиотриазолин по сравнению с известными кардиопротекторами при экспериментальной АКМП.

1. WHO to meet beverage company representatives to discuss health-related alcohol issues. URL: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2003/pr6/en/>. Accessed by 10.12.2014.

2. *Hookana E., Junttila M. J., Puurunen V. P.* Causes of nonischemic sudden cardiac death in the current era. *Heart rhythm: the official journal of the Heart Rhythm Society*. 2011. V. 8. P. 1570–1575.

3. Смертельные исходы при алкогольной зависимости. Н. А. Бохан, А. И. Мандель, Н. Н. Максименко, Л. Д. Михалева. *Наркология*. 2007. № 12. С. 37–40.

4. *Моисеев В. С., Шелепин А. А.* Алкоголь и болезни сердца: руководство. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2009. 235 с.

5. *Aberle N. S., Burd L., Zhao B. H.* Acetaldehyde-induced cardiac contractile dysfunction may be alleviated by vitamin B<sub>1</sub> but not by vitamins B<sub>6</sub> or B<sub>12</sub>. *Alcohol & Alcoholism*. 2014. V. 39, № 5. P. 450–454.

6. *Piano M. R., Phillips Sh. A.* Alcoholic cardiomyopathy: Pathophysiologic insight. *Cardiovasc. Toxicol.* 2014. V. 14 (4). P. 291–308.

7. *Драпкина О., Ашихмин Я., Ивашкин В.* Проблема алкогольной кардиомиопатии. *Врач*. 2005. № 8. С. 48–50.

8. *Рябенко Д. В., Корниенко Т. М.* Алкогольная кардиомиопатия. *Український кардіологічний журнал*. 2010. № 4. С. 91–97.

9. Нейропротекция и нейропластичность: монография. И. Ф. Беленичев, В. И. Черний, Е. А. Нагорная и др. Киев : Логос, 2015. 512 с.

10. *Kalvinsh I. Ya.* Mildronate: mode of action and prospects of its application. Riga, 2012. 132 p.

11. *Александров А. А.* Выявление расстройств, вызванных употреблением алкоголя, в общемедицинской практике. *Медицина*. 2007. № 1 (56). С. 12–15.

12. *Драпкина О. М.* Проблема алкогольной кардиомиопатии. *Эффективная фармакотерапия в кардиологии и ангиологии*. 2008. № 1. С. 30–34.

13. *Lieber Charles S.* Medical and Nutritional Complications of Alcoholism: Mechanisms and Management. Springer, N. Y., 1992. 677 p.

14. Доклиническое изучение специфической активности эндотелиопротективных препаратов. Методические рекомендации ГЭЦ МЗ Украины. И. С. Чекман, И. Ф. Беленичев, Е. А. Нагорная и др. Киев, 2014. 60 с.

15. Influence of mexidol on early genomic response and morphofunctional parameters of the brain cortex sensorimotor zone neurons after arteria carotis communis occlusion. I. S. Chekman, I. F. Belenichev, I. Yu. Yakovleva et al. *Oxid Antioxid Med Sci*. 2015. V. 4, № 1. P. 1–6.

16. *Топорков А. С., Толчий Н. В.* Возможности применения Тиотриазолина в качестве средства метаболической терапии. *Русский медицинский журнал*. 2015. Т. 23, № 15. С. 890–894.

**Э. В. Супрун, М. С. Терещенко**

### **Изучение морфофункциональных параметров кардиомиоцитов в условиях алкогольной кардиомиопатии на фоне применения комбинированного лекарственного средства**

В последнее время в связи с распространением алкогольной кардиомиопатии среди трудоспособного населения промышленно развитых стран актуальной необходимостью является поиск новых лекарственных препаратов строго направленного действия, с учетом комплекса механизмов повреждающего действия этилового алкоголя на миокард. В этом отношении интерес представляет комбинированное средство L-аргинина с тиотриазолином (разработка НПО «Фарматрон»), а также Милдронат, Мексидол и Тиотриазолин. Экспериментально доказано, что по силе кардиопротективного эффекта (влияние на показатели площади и плотности ядер кардиомиоцитов; концентрацию РНК в ядрах и в цитоплазме кардиомиоцитов, ядерно-цитоплазматический коэффициент) комбинированное средство L-аргинин/тиотриазолин достоверно превосходит референс-препараты Милдронат, Мексидол и Тиотриазолин.

*Ключевые слова:* экспериментальная алкогольная кардиомиопатия, комбинированное средство L-аргинина с тиотриазолином, Милдронат, Мексидол, Тиотриазолин

---

**Е. В. Супрун, М. С. Терещенко**

**Вивчення морфофункціональних параметрів кардіоміоцитів за умов алкогольної кардіоміопатії на тлі застосування комбінованого лікарського засобу**

Останнім часом у зв'язку з поширенням алкогольної кардіоміопатії серед працездатного населення промислово розвинених країн актуальною потребою є пошук нових лікарських препаратів спрямованої дії, з урахуванням комплексу механізмів ушкоджуючої дії етилового алкоголю на міокард. У цьому відношенні інтерес становить комбінований засіб L-аргініну з тіотриазоліном (розробка НВО «Фарматрон»), а також Мілдронат, Мексидол і Тіотриазолін. Експериментально доведено, що за силою кардіопротективного ефекту (вплив на показники площі та щільності ядер кардіоміоцитів; концентрацію РНК в ядрах і в цитоплазмі кардіоміоцитів, ядерно-цитоплазматичний коефіцієнт) комбінований засіб L-аргінін/тіотриазолін достовірно перевершує референс-препарати Мілдронат, Мексидол і Тіотриазолін.

*Ключові слова:* експериментальна алкогольна кардіоміопатія, комбінований засіб L-аргініну з тіотриазоліном, Мілдронат, Мексидол, Тіотриазолін

**E. V. Suprun, M. S. Tereshchenko**

**Study of morpho-functional parameters of cardiomyocytes under alcoholic cardiomyopathy and administration of combined medicine**

Recently, in connection with the spread of alcoholic cardiomyopathy among the employable population of industrialized countries, an urgent need is the search for new drugs with a strictly targeted effect, taking into account the complex mechanisms of the damaging effect of ethyl alcohol on the myocardium. In this regard, the combination of L-arginine with thiotriazolol (developed by NPO Farmatron), as well as Mildronate, Mexidol and Thiotriazolol are of interest.

Alcoholic cardiomyopathy (AC) was caused by intragastric administration with a metal probe of a 20 % ethanol solution at a dose of 8 g/kg for 90 days. All animals with AC were divided into 5 groups of 10 animals each. The studied drugs were administered intraperitoneally for 30 days – the proposed drug (L-arginine 100 mg/ml + thiotriazolol 25 mg/ml (4:1) – 200 mg/kg (in terms of L-arginine); Mildronate (Grindeks, Latvia) – 250 mg/kg; Mexidol (NPK Farmasoft, Russia) – 200 mg/kg, Thiotriazolol (Galichfarm, Ukraine) – 50 mg/kg. The control and intact groups received physiological saline. At the end of the experiment, animals were removed from the experiment 2–4 min after injection of sodium etaminal (40 mg/kg) (until the straightening reflex is lost) in order to minimize neurometabolic disorders. Morphometric analysis of cardiomyocytes was performed on an Axioskop microscope (Zeiss, Germany) using a COHU-4922 video camera (USA) and introduced into the VIDAS-386 digital image analysis system (Kontron Elektronik, Germany). The following indicators were determined: the area of the nuclei of cardiomyocytes ( $\mu\text{m}^2$ ); the concentration of RNA in the nuclei of cardiomyocytes in optical density units; the concentration of RNA in the cytoplasm of cardiomyocytes in optical density units; cardiomyocyte nucleus density as an indicator of the number of cell nuclei per  $1 \text{ mm}^2$  of myocardial tissue area; nuclear cytoplasmic coefficient as an indicator of the total area of cardiomyocyte nuclei per  $1 \text{ mm}^2$  of myocardial tissue.

As a result of the studies, it was found that on the 30<sup>th</sup> day after finishing of 90-day alcoholization in animals alcoholic cardiomyopathy is formed. A significant decrease of the nuclear cytoplasmic coefficient by 26,2 % and nuclear density by 19,1 % was observed in animals of the control group compared with intact animals, which reflects the presence of pathological myocardial hypertrophy, apoptosis and death of cardiomyocytes. Also, in animals of this group, an increase in the area of the nuclei of cardiomyocytes by 10,5 % was observed with a parallel decrease in the concentration of RNA in the nuclei by 24,0 % and in the cytoplasm of cardiomyocytes by 26,6 %.

It was experimentally proved that the strength of the cardioprotective effect (the effect on the area and density of the nuclei of cardiomyocytes; the concentration of RNA in the nuclei and cytoplasm of cardiomyocytes, the nuclear cytoplasmic coefficient) the combined medicine of L-arginine/thiotriazolol significantly exceeds the reference drugs Mildronate, Mexidol and Thiotriazolol.

*Key words:* experimental alcoholic cardiomyopathy, combined L-arginine with thiotriazolol, Mildronate, Mexidol, Thiotriazolol

---

Надійшла: 23 липня 2019 р.

Прийнята до друку: 4 вересня 2019 р.

**Контактна особа:** Супрун Єліна Владиславівна, доктор медичних наук, професор, кафедра загальної фармації та безпеки ліків Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету МОЗ України, буд. 53, вул. Пушкінська, м. Харків, 61002. Тел.: + 38 0 67 97 29 677.