

УДК 619:616.12:615:322:599.323.4

Кардіопротекторна дія препаратів Кардіофіл та Фітохол за умов експериментальної гіпотермії у щурів

Антоненко П.П. , Сулова Н.І. , Семьонов О.В. , Лисенко О.І. 

Дніпровський державний аграрно-економічний університет

 E-mail: antonenko1946@i.ua



Антоненко П.П., Сулова Н.І., Семьонов О.В., Лисенко О.І. Кардіопротекторна дія препаратів Кардіофіл та Фітохол за умов експериментальної гіпотермії у щурів. Науковий вісник ветеринарної медицини, 2019. № 2. С. 71–80.

Antonenko P.P., Suslova N.I., Sem'онов O.V., Lysenko O.I. Kardioprotektorna diya preparativ Kardiofil ta Fitohol za umov eksperymental'noi' gipotermii' u shhuriv. Naukovyj visnyk veterynarnoi' medycyny, 2019. № 2. PP. 71–80.

Рукопис отримано: 07.10.2019р.

Прийнято: 03.11.2019р.

Затверджено до друку: 17.12.2019р.

doi: 10.33245/2310-4902-2019-152-2-71-80

На сьогодні захворювання серцево-судинної системи у дрібних тварин займають від 15 до 18 %. Найчастіше причиною цих захворювань у тварин є зниження скорочувальної властивості міокарда.

Наведено результати експериментальних досліджень з вивчення ефективності препаратів Кардіофіл та Фітохол за експериментальної гіпотермії серця у щурів. Гістологічні дослідження доводять, що за ішемії відбувається загибель кардіоміоцитів, з подальшим заміщенням сполучною тканиною. Внаслідок цього до процесу ремоделювання серцевої тканини за її ушкодження залучається не лише зона ішемії, а й здоровий міокард. Незворотні ушкодження кардіоміоцитів і судинних структур призводять до порушення функції серця, серцевої недостатності та розвитку аритмій. Встановлено, що застосування препаратів Кардіофіл та Фітохол сприяє попередженню вказаних вище змін, тобто може бути перспективним для профілактики серцево-судинних захворювань.

Для проведення експериментальних досліджень було сформовано контрольну та дослідну групи щурів віком 12 місяців і вагою 220 г по 5 тварин у кожній. Усі тварини знаходились в однакових умовах годівлі та утримання. Щурам дослідної групи індивідуально внутрішньо задавали фітопрепарати Кардіофіл за 30 хв до годівлі в дозі 5 крапель, а через годину – Фітохол з невеликою кількістю води 3 рази на добу, протягом 90 діб. На 91 добу експерименту викликали гіпотермію у тварин, як стрес-чинник.

Протягом дослідження за щурами вели спостереження, враховували загальний стан, поведінку, реакцію на зовнішні подразники, стан волосяного покриву. Після 12–14-годинного голодування на 91 добу тварин виводили із експерименту за загальноприйнятим методом (інгаляційним наркозом). Відбирали матеріал та проводили гістологічне дослідження.

Протягом всього періоду проведення експериментальних досліджень у щурів контрольної та дослідної груп не було визначено будь-яких відхилень від норми: загального стану, поведінки, щури були рухливими, активними, адекватно реагували на зовнішні подразники, охоче приймали корм, волосяний покрив залишався чистим та сухим.

Встановлені гістологічні зміни, ймовірно, відображають різні фази функціональної активності серця, а також структурних перебудов і метаболічних явищ, які відбувались у тканинах міокарда та клапанному апараті щурів за дії стрес-чинника – гіпотермічного стану.

Експериментальними дослідженнями доведено, що застосування фітопрепаратів Кардіофіл та Фітохол з профілактичною метою позитивно впливає на функцію серцево-судинної системи, зокрема міокарда, що вказує на їх кардіопротекторну дію.

Ключові слова: серцево-судинні захворювання, стрес, кардіопротективний вплив, міокард, гіпотермія, Кардіофіл, Фітохол, щури.

Постановка проблеми, аналіз останніх досліджень і публікацій. Незважаючи на значні успіхи ветеринарної медицини, серцево-судинні захворювання є причиною загибелі тварин. Високий рівень летальності за серцево-судинних захворювань зумовлений особливостями регенерації міокарда. Внаслідок ішемії серця кардіоміоцити заміщуються на сполучну тканину [2, 3].

За даними різних авторів [1, 6, 8], стрес-реакція на початку процесу призводить до активації гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи та посилення викиду гормону кортизолу і катехоламінів, що зумовлює накопичення активних форми кисню, які є індукторами коронарного спазму. Утворюється коло з позитивним зворотнім зв'язком: підвищення концентрації катехоламінів призводить до різкого посилення продукції активних форм кисню, активації процесів пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ). Вони індукують коронарний спазм, виснаження антиоксидантних чинників, що посилює ішемію серцевого м'яза, а ця ланка патогенезу – посилення вільнорадикальних процесів у міокарді. Таким чином, активація ендогенних механізмів генерації активних форм кисню провокує напруження антиоксидантного захисту та розвиток оксидативного стресу, що є важливою ланкою патогенезу uszkodження міокарда.

На сьогоднішню значну увагу приділяють діагностиці стресового стану та адаптації до нього. Охолодження є типовим стресовим подразником, що зумовлює в організмі реакцію напруження. В стані штучної гіпотермії зменшується реактивність організму та підвищується його резистентність до впливу чинників середовища. За синдрому стресу, що зумовлений впливом низьких температур, як і за дії інших несприятливих чинників, відбувається активація реакцій пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) в організмі. Це є причиною зміни проникності мембран, активності ферментів, які вбудовані в мембрани [1, 4, 5, 9].

Тепловіддача зменшується за рахунок розвитку спастичних явищ у судинах шкіри, уповільнення току крові. Теплопродукція посилюється завдяки посиленню процесів обміну речовин, розпаду глікогену в печінці та м'язах, підвищенню вмісту глюкози в крові. Потреба в кисні зростає, посилюються функції системи, що забезпечує доставку кисню до тканин. Обмін речовин не тільки підвищується, а й перебудовується. Додаткові витрати енергії у вигляді тепла забезпечуються як за рахунок посилення окисних процесів, так і за рахунок відокремлення окиснення та пов'язаного

з ним фосфорилування. Цей механізм сприяє екстремному зігріванню, однак він пов'язаний зі зменшенням кількості макроергічних запасів, необхідних для здійснення важливих функцій організму. Отже, окиснення і фосфорилування не може забезпечити тривалу адаптацію до низьких температур, тим більше активну діяльність в умовах холоду. Останнє може бути досягнуте шляхом збільшення потужності мітохондріальної системи [2, 3, 7, 10].

Терморцептори шкіри сприймають холодове подразнення і аферентними шляхами посилають імпульси в гіпоталамус, де розташований центр терморегуляції, та у вищій відділі центральній нервовій системі. Звідти в зворотному напрямку надходять сигнали до різних органів і систем, що беруть участь у регуляції температури тіла. По рухових нервових шляхах імпульси надходять до м'язів, внаслідок чого в них розвивається терморегуляторний тонус і тремтіння. По симпатичних нервах імпульс досягає мозкової речовини надниркових залоз, посилюючи секрецію адреналіну. Адреналін сприяє звуженню периферійних судин і стимулює розпад глікогену в печінці та м'язах. Важливим чинником є залучення до терморегуляції гіпофіза, а через його тропні гормони – щитоподібної залози та кори надниркових залоз. Гормони щитоподібної залози підвищують обмін речовин, відокремлюють процеси окиснення та фосфорилування, а також активізують біогенез мітохондрій. Глюкокортикоїди стимулюють утворення вуглеводів з білків. Зазвичай цих процесів, спрямованих на зменшення виділення тепла, може бути достатньо для збереження температури тіла [11–13].

Одночасна дія гіпоксії та гіперкапнії у щурів призводить до зниження метаболічної активності, пригнічення поведінкових і терморегуляторних реакцій. При цьому їх ефекти сумуються з характерним для гіперкапнії впливом на дихання, а гіпоксії – на метаболізм тварин. Спричинена гіпоксією гіперкапнія, посилена низькою температурою гіпотермія тварин є основним чинником пригнічення активності серця [14–17]. Для нормальної роботи серця важлива функціональна активність рецепторного та провідного апаратів, ядерних утворень в довгастому мозку і виконавчих органів, включаючи серце та судини.

Для підтримки структурної цілісності та функціональної активності серця за гіпометаболічних станів в тканинах міокарда мають відбуватися процеси, здатні їх компенсувати [18–22]. Останнім часом спостерігається суттєве підвищення попиту на лікарські препарати, в тому числі кардіопротекторної дії, від-

повідно й рослинного походження. Перевагами фітотерапевтичного методу є: фізіологічність, структурованість, запобігання або відсутність руйнації біологічних структур на молекулярному й клітинному рівнях, полівалентність фармакологічної дії, системність, ефективність та безпечність тривалого їх застосування, доступність, можливість взаємозаміни компонентів лікарських зборів і складання альтернативних рецептів. До таких засобів належать Кардіофіл та Фітохол [23, 24].

Метою дослідження було вивчення кардіопротекторної дії препаратів Кардіофіл та Фітохол за умов експериментальної гіпотермії у щурів.

Матеріал та методи. Дослідження проводили на білих нелінійних щурах, самцях масою 200–220 г. Було сформовано контрольну та дослідну групи.

Під час виконання експериментальної частини досліджень, усі маніпуляції з тваринами проводили згідно з Європейською конвенцією «Про захист хребетних тварин, які використовуються для наукових та експериментальних цілей», Страсбург, 1986 р., «Загальними етичними принципами експериментів на тваринах», ухвалених Першим Національним конгресом з біоетики (Київ, 2001 р.) та дотриманням принципів гуманності, викладених у директиві Європейської Спільноти.

Перед початком експерименту, тварин втримували на карантині. Для дослідів відбирали здорових щурів, які добре поїдали корм і мали нормальну рухливу активність. Тварини знаходились в однакових умовах годівлі та утримання. Тварин розділили на дві групи (5 у кожній): 1 група – контрольна, 2 група – дослідна. Тваринам дослідної групи індивідуально, внутрішньо вводили Кардіофіл у дозі 5 крапель, з невеликою кількістю води, за 30 хвилин до дачі корму, а через годину за такою ж схемою задавали Фітохол, 3 рази на добу. Тривалість спостереження становила три місяці.

Експериментально гіпотермію у щурів викликали шляхом обкладання тіла пакетом з дрібно-колотим льодом до ректальної температури 28 °С. Після досягнення необхідної температури холодову дію призупиняли і відігрівали тварин за кімнатної температури. Враховували поведінку, загибелі піддослідних тварин не спостерігали. Тварин після 12–14-годинного голодування, виводили з експерименту під інгаляційним наркозом севофлураном і проводили гістологічні дослідження, враховували зміни мітрального клапану, міокарда лівого шлуночка, аорти, міокарда правого шлуночка та стінки правого передсердя.

Для гістологічних досліджень у щурів відбирали серце, його вирізали в цілому вигляді зі збереженням судинного пучка. Матеріал фіксували в 10 % нейтральному формаліні шляхом занурення у фіксаж у співвідношенні 1:10, впродовж 24 годин. Після відмивання фіксований матеріал зневоднювали в спиртах зростаючої концентрації та заливали парафіном. Отриманий матеріал товщиною 6–8 мкм фарбували гематоксиліном та еозином за загальноприйнятою методикою. За морфологічного дослідження візуально оцінювали стан гістологічних зразків тканини міокарда та клапанів (діаметр просвіту та кровонаповнення судин, стан переваскулярних та інтерстиціальних просторів, кардіоміоцитів та їх ядер). Дослідження та фотографування препаратів проводили на мікроскопі МЕІІ (Techno, Японія).

Результати дослідження. Протягом усього періоду спостережень, у тварин контрольної і дослідної груп як на початок, так і в кінці досліджень не було виявлено будь-яких відхилень від норми в стані і поведінці: щури були рухливими, активними, адекватно реагували на зовнішні подразники, повністю поїдали корм, волосний покрив залишався чистим та сухим.

Аналізуючи гістологічну картину в міокарді тварин контрольної групи виявили наступні зміни: біля основи мітрального клапанного кільця виражений інтерстиціальний набряк міокарда, дрібновогнищева у вигляді ланцюжків лімфогістіоцитарна інфільтрація інтерстицію міокарда, дистрофія кардіоміоцитів (рис. 1), що вказує на дегенеративні зміни в клітинах, причинами якої є розлади крово- і лімфообігу, а також гіпоксія. В кардіоміоцитах спостерігали появу великої кількості ядер, що знаходяться на різних стадіях некробіоза, каріопікнозу (зморщування ядра, що супроводжується конденсацією хроматину, внаслідок втрати води), каріорексису (розпад клітинного ядра на частини) і каріолізісу (повне розчинення ядра – останній етап некробіозу). Поява таких ядер є мікроскопічною ознакою некрозу. Крім цього у щурів контрольної групи встановлено фібриноідне набухання стулки клапана, крововилив в основі клапана, набухання клітин клапанного ендокарда, підвищена клітинність сполучнотканинної строми клапана, набряк пристінкового ендокарда, волокон клапанного кільця. Отже, гіпометаболічні стани, для яких характерні тривалі періоди нерухомості, знижений ритм дихання і ЧСС, низька швидкість кровотоку в силу своєї специфічності мають сприяти активації прокоагуляційних процесів.

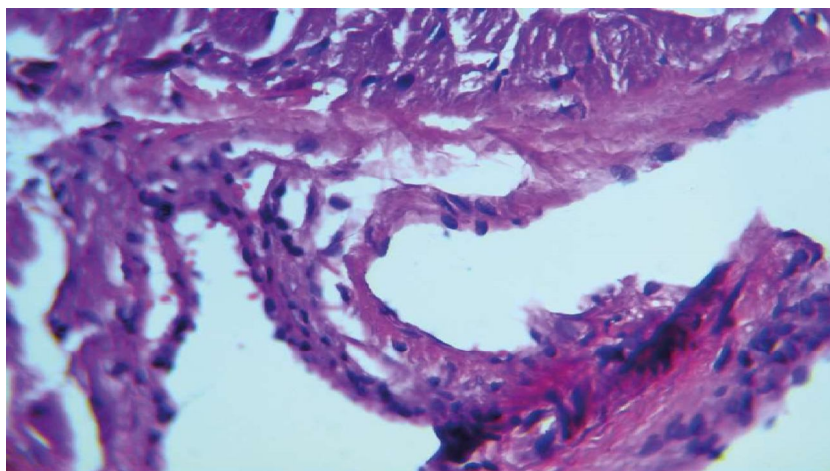


Рис. 1. Фібриноїдне набухання пристінкового ендокарду та стулки клапану. Контрольна група (гематоксилін і еозин, x200).

Також в міокарді лівого шлуночка відмічали стаз крові в судинах, що може бути причиною зменшення кровотоку, інтерстиціальний набряк, вогнищево – пікноз ядер, каріорексис, каріолізіс, дистрофію кардіоміоцитів, вогнищеву фрагментацію, зникнення поперечної смугастості (рис. 2).

За дослідження аорти у щурів контрольної групи відзначено мукоїдне набухання та дезорганізацію волокон, що свідчить про утворення у сполучній тканині глікозаміногліканів, глікопротеїдів та білків плазми крові. Мукоїдне набухання є початковою та поверхневою стадією дезорганізації сполучної тканини, цей процес носить зворотній характер. Відкладення ліпідів

у стінці, біля основи клапана, формування набутих клапанних вад може призвести до швидкої декомпенсації кровообігу та загибелі. В інших ділянках відмічається лімфогістіоцитарна інфільтрація прилеглої тканини міокарда і епікарда. Гістологічно відмічали мукоїдне та фібриноїдне набухання сполучнотканинної основи волокон аортального клапана та вогнищевий каріорексис (рис. 3).

За результатами мікроскопії правого шлуночка виявили гіпертрофію стінки, дистрофію кардіоміоцитів, каріопікноз. Зокрема, гістологічні зміни правого шлуночка аналогічні змінам лівого шлуночка.

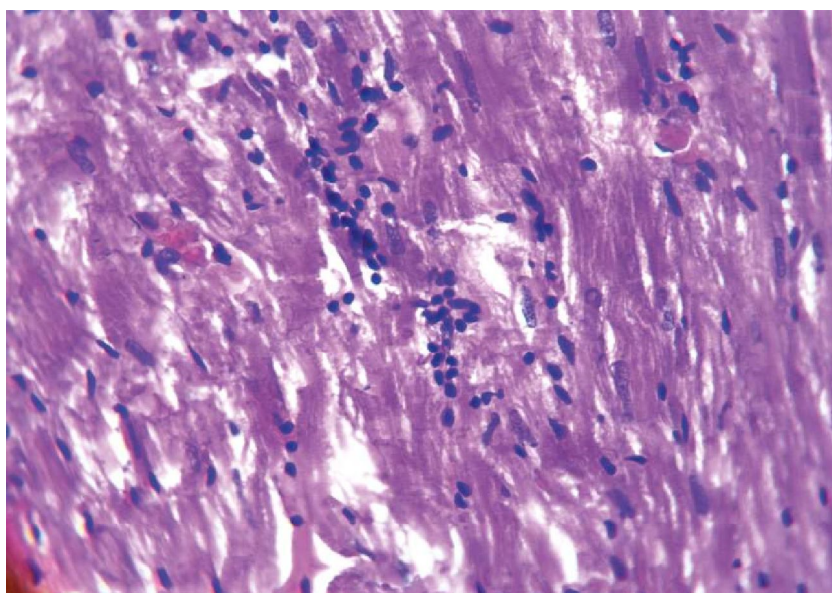


Рис. 2. Каріолізіс, каріорексис, зникнення поперечної посмугованості кардіоміоцитів у міокарді щура контрольної групи (гематоксилін і еозин, x200).

Гістологічним дослідженням правого передсердя щурів контрольної групи встановлено: гіпертрофію стінки, стаз крові, периваскулярні крововиливи, інтерстиціальний набряк, лімфогістіоцитарну інфільтрацію, дистрофію кардіоміоцитів. Відмічали також вогнищеву фрагментацію волокон, зникнення поперечної смугастості, явища глибокого розпаду, каріопікнозу та лізису ядер, що можна розцінювати як ознаки некрозу (рис. 4).

За світлооптичного дослідження міокарда серця дослідної групи тварин вивчали зміни в мікропрепаратах правого передсердя, мітрального клапану, аорти та міокарда лівого шлуночка. Гістологічні зміни міокарда біля основи мітрального клапану у деяких тварин дослідної групи представлені незначним інтерстиціальним набряком, дрібновогнищцевою у вигляді ланцюгів лімфогістіоцитарною інфільтрацією міокарда. Відмічається набряк стулок мітрального клапану, мукоїдне набухання сполучнотканинної основи стулки клапану та

незначне набухання клітин клапанного ендокарда (рис. 5).

В міокарді лівого шлуночка відмічали стаз крові в судинах, інтерстиціальний набряк, поодинокі лімфогістіоцитарні інфільтрати в стромі, відсутність поперечної посмугованості (рис. 6).

За проведення дослідження аорти відмічали незначний набряк, фібриноїдне набухання волокон стінки, набряк адвентиції, інтерстиціальний набряк прилеглого міокарда. Зміни власне аортального клапана супроводжувалися незначним набряком сполучнотканинної основи та мукоїдним набуханням волокон (рис. 7).

Гістологічні зміни правого передсердя наступні: відмічали стаз крові в судинах, незначний інтерстиціальний набряк, вогнищеве зникнення поперечної помугуваності (рис. 8).

Вважаємо, що попередження вказаних вище змін у щурів дослідної групи відбулося за рахунок того, що до складу фітопрепаратів Кардіофіл і Фітохол входять наступні рослини:

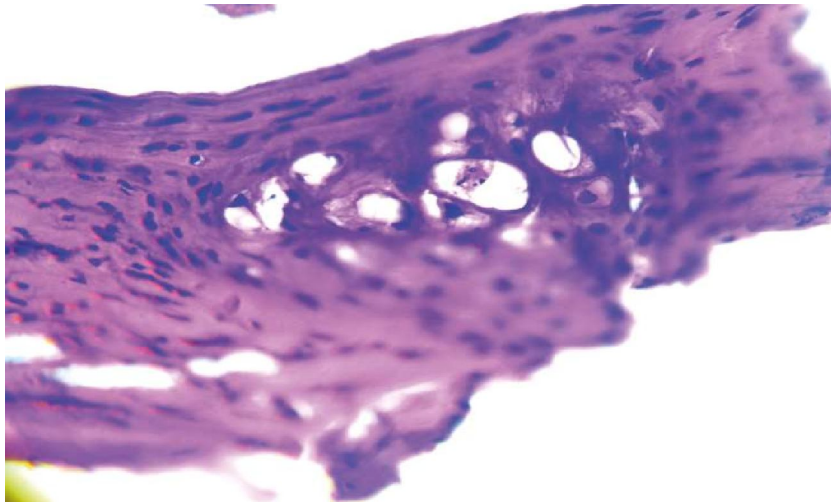


Рис. 3. Мукоїдне набухання волокон, відкладання ліпідів у стінці аорти (гематоксилін і еозин, x200).

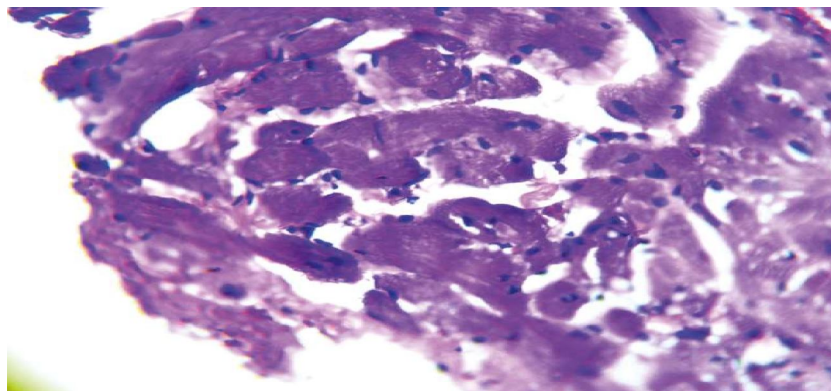


Рис. 4. Зміни правого передсердя у щура контрольної групи: виражений набряк інтерстиція, вогнищєва гіперплазія волокон, дистрофія волокон, лізис частини ядер (гематоксилін і еозин, x200).

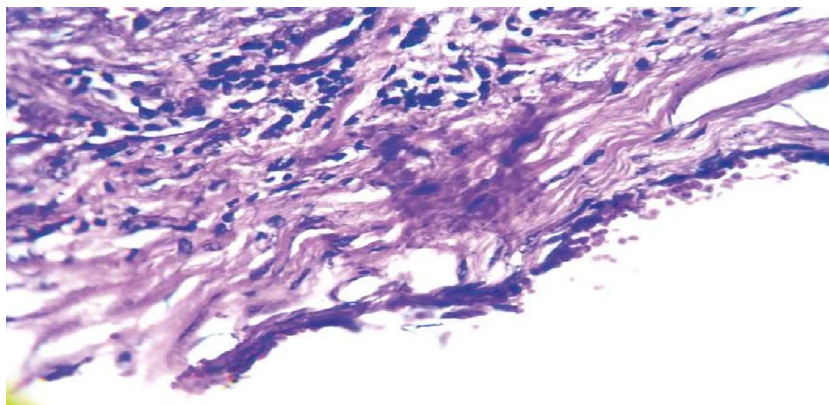


Рис. 5. Гістологічна картина мітрального клапана дослідної групи тварин: набухання волокон пристінкового ендокарда, лімфогістіоцитарна інфільтрація інтерстицію субендокардіальної частини міокарда (гематоксилін і еозин, x400).

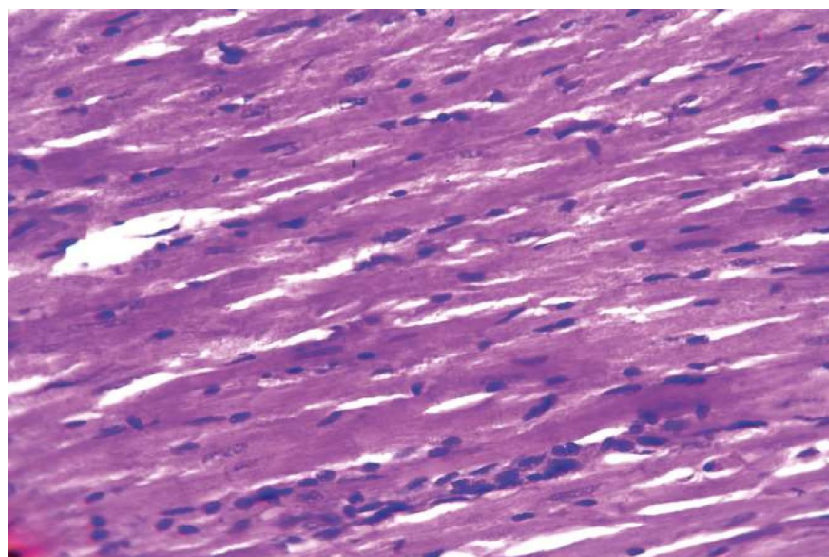


Рис. 6. Гістологічна картина міокарда лівого шлуночка щура дослідної групи: інтерстиціальний набряк, ланцюжки лімфоцитів в інтерстиції (гематоксилін і еозин, x100).

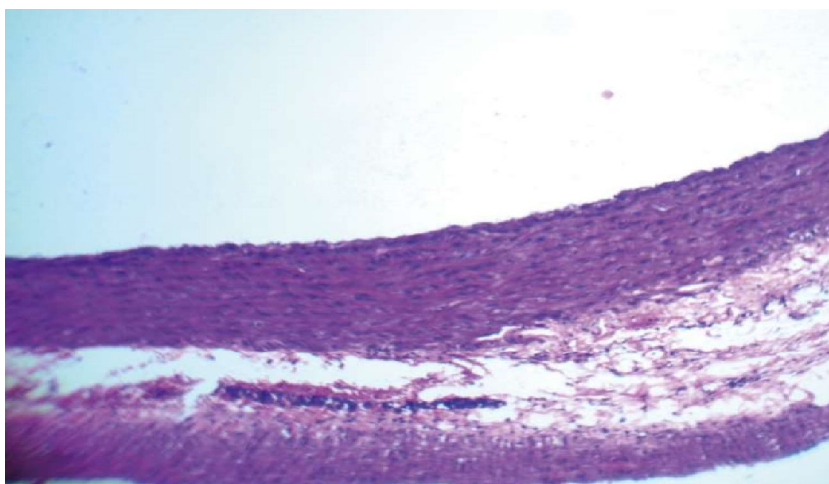


Рис. 7. Гістологічна картина аорти дослідної групи тварин: фібриноїдне набухання волокон стінки, вогнищева лімфогістіоцитарна інфільтрація в адвентиції (гематоксилін і еозин, x100).

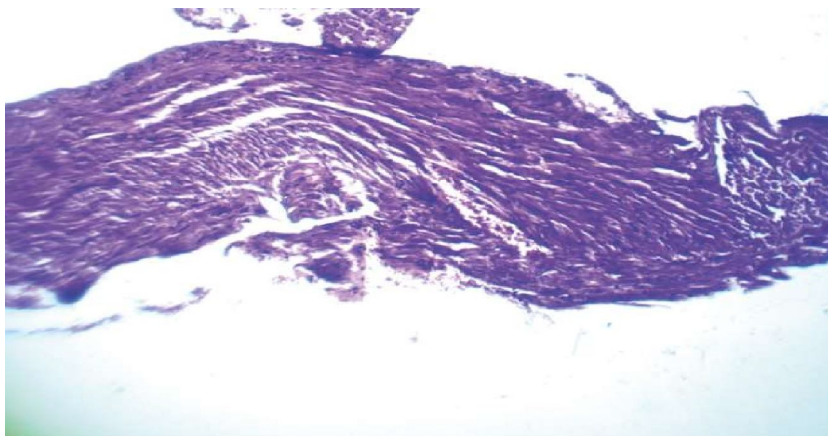


Рис. 8. Гістологічна картина правого передсердя щура дослідної групи тварин. Стаз крові в судинах, інтерстиціальний набряк (гематоксилін і еозин, $\times 100$).

криваво-червоний глід (плоди і квіти), суниця лісова, трава собачої кропиви, барвінка малого, грициків звичайних, кореневище валеріани лікарської, цмин піщаний, пижмо звичайне, м'ята перцева, беладона звичайна, які містять біологічно активні речовини – флаваноїди (рутин, ліотеолін) та дубильні речовини, ахини, сапоніни, органічні кислоти (фумарову, лимонну, яблучну і винну), аскорбінову кислоту, ефірні олії, сполуки калію, вітаміни К, В та інші, піктинові речовини, а також солі заліза, міді, мангану, кобальту, фосфору і кальцію. Тому фітопрепарати мають спазмалітичну, седативну, гіпотензивну, десенсибілізуючу, протизапальну, антидіуретичну, антиоксидантну, жовчогінну та сечогінну дію. Завдяки цьому знижується гіпертензія (кров'яний тиск), поліпшується функція кровотворної системи, відповідно покращується гемопоез, а також підвищується сила серцевих скорочень, розширюються венозні судини серця та головного мозку, нормалізується серцевий ритм, поліпшується метаболічні процеси в серцевому м'язі, крім того вони сприяють покращенню функції інших органів та систем (печінки, кровотворної та ендокринної систем, а також травного каналу).

Однак, треба відмітити, що дані гістологічні зміни спостерігалися у двох щурів дослідної групи, у інших таких змін не встановлено. Це, звичайно, зворотній процес, за якого некрозу кардіоміоцитів не визначено. Відповідні гістологічні зміни у щурів дослідної групи, ймовірно, були пов'язані з дією стрес-чинника – гіпотермією.

Описані вище структурні зміни міокарда та клапанного апарату, які були визначені,

домінували тільки у щурів контрольної групи. Виявлені структурні зміни, в подальшому, можуть призводити до порушень ритму серця та розвитку інфаркту міокарда, інших захворювань серцево-судинної системи.

Висновки. Встановлено, що експериментальна гіпотермія, як стрес-чинник призводить до перебудови шлуночків та передсердь серця, яка характеризується гіпертрофією, пошкодженням кардіоміоцитів, дистрофією та інфільтративними процесами, а також значними структурними змінами міокарда, що відмічалось у щурів контрольної групи.

Доведено, що застосування фітопрепаратів Кардіофіл та Фітохол, завдяки їх складовим та механізму дії, позитивно впливає на серцево-судинну систему, сприяє покращенню метаболічних процесів, зокрема в серцевому м'язі, і попереджує розвиток будь-яких перебудов шлуночків, передсердь, а також гіпертрофічні та дистрофічні зміни серця, не зумовлює при цьому негативних явищ, тобто фітопрепарати мають кардіопротекторну дію, що в подальшому надає можливість проводити дослідження в цьому напрямку.

Відомості про конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Петрунь Л.М. Можливість корекції процесу пероксидації в організмі щурів за умов холодового стресу. Проблеми кріобіології. 2008. №4. С. 541–543.
- Ломако В.В., Шило А.В., Коваленко І.Ф. Структурно-функціональні зміни в тканинах серця гетеро- та гоміотермних тварин при штучному та природному гіпометаболізмі. Проблеми кріобіології та кріомедицини. 2016. №4. С. 308–321.

3. Бабаєва Г.Г. Перебіг експериментального некрозу міокарда при використанні екстракту кріоконсервованих фрагментів серця поросят: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.35. Х., 2016. 146 с.
4. Олійник Г.А. Патологія холодового шоку. Медицина неотложных состояний. 2013. №8 (55). С. 16–21.
5. Николаев В.М., Корякина Л.П., Федорова С.А. Влияние низких температур на перекисное окисление липидов в тканях экспериментальных животных. Достижения науки и техники АПК. 2018. Т. 32 №4. С. 62–64.
6. Биотехнологические принципы формирования экспериментального некроза миокарда / А. Г. Бабаева и др. Вестник неотложной и восстановительной медицины. 2012. 13. № 1. С.11–15.
7. Разработка модели инфаркта миокарда в хроническом эксперименте у крыс / П. С. Большов и др. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2015. № 5. С. 52–53.
8. Philip R. Fox., David Sisson., Sydney N. Textbook of canine and feline cardiology: principles and clinical practice. 2nd ed. Philadelphia: W.B.SAUNDERS COMPANY.1999. 955 p.
9. Ames B.N., Cathcart R., Schwiers E., Hochstein P. Uric acid provides an antioxidant defense in humans against oxidant- and radical-caused aging and cancer: a hypothesis. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1981. № 11. P. 6858–6862.
10. Apel K., Hirt H. Reactive oxygen species: metabolism, oxidative stress, and signal transduction. Ann. Rev. Plant. Biol. 2000. № 55. P. 373–399.
11. Biochemical indicators of blood of guinea pigs with atherosclerosis against the background of application of herbal preparations “Cardiofil” and “Phytochol”. Biochemical indicators of blood of guinea pigs with atherosclerosis against the background of application of herbal preparations “Cardiofil” and “Phytochol” / P.P. Antonenko et al. Veterinary Science. Technologies of Animal Husbandry and Nature Management. 4. P. 5–11. Doi: <https://doi.org/10.31890/vttp.2019.04.01>. <http://ojs.hdza.edu.ua/index.php/journal>.
12. Effect of herbal feed additives on the quality of colostrum, immunological indicators of newborn calves blood and growth energy of young animals / V.S. Kozyr et al. Theoretical and Applied Veterinary Medicine. 2019. 7(3). P. 137–142. Doi: <https://doi.org/10.32819/2019.71024>.
13. Clinical-diagnostic criteria and peculiarities of treatment of urocystitis in cats / N.M. Shulzhenko et al. Regulatory Mechanisms in Biosystems. 1(1). P. 26–31. Doi:<https://doi.org/10.15421/021904>.
14. Amran A.A., Zaiton Z., Faizah O., Morat P. Effects of *Garcinia atroviridis* on serum profiles and atherosclerotic lesions in the aorta of guinea pigs fed a high cholesterol diet. Singapore medical journal. 2009. 50(3). 295 p.
15. Constantinides P. Infiltrates of activated mast cells at the site of coronary atheromatous erosion or rupture in myocardial infarction. Circulation. 1995. 92(5). P. 1083–1083. Doi: <https://doi.org/10.1161/01.CIR.92.5.1083>
16. Frei B. Cardiovascular disease and nutrient antioxidants: role of low-density lipoprotein oxidation. Critical Reviews in Food Science & Nutrition. 1995. 35(1–2). P. 83–98. Doi:<https://doi.org/10.1080/10408399509527689>
17. Hansson G.K. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. New England Journal of Medicine. 2005. 352(16). P. 1685–1695. Doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMra043430>
18. Hong Y. M. Atherosclerotic cardiovascular disease beginning in childhood. Korean circulation journal. 2010. 40(1). P. 1–9. Doi: <https://doi.org/10.4070/kcj.2010.40.1.1>
19. Mangathayaru K., Kuruvilla S., Balakrishna K., Venkatesh J. Modulatory effect of *Inula racemosa* Hook. f. (Asteraceae) on experimental atherosclerosis in guinea-pigs. Journal of Pharmacy and Pharmacology. 2009. 61(8). P. 1111–1118. Doi:<https://doi.org/10.1211/jpp.61.08.0016>
20. Nabel E.G., Braunwald E. A tale of coronary artery disease and myocardial infarction. New England Journal of Medicine. 2012. 366(1). P. 54–63. Doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMra1112570>
21. O'Donnell C.J., Nabel E.G. Genomics of cardiovascular disease. New England Journal of Medicine. 2011. 365(22). P. 2098–2109. Doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMra1105239>
22. Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. New England journal of medicine. 1999. 340(2). P. 115–126. Doi: <https://doi.org/10.1056/NEJM199901143400207>
23. Shulzhenko N.M., Chernenko O.M., Holubyev O.V., Bordunova O.G., Suslova N.I. Clinical-diagnostic criteria and peculiarities of treatment of urocystitis in cats. Regulatory Mechanisms in Biosystems. 2019. 10(1). P. 26–31. Doi: <https://doi.org/10.15421/021904>
24. Tuttolomondo A., Di Raimondo D., Pecoraro R., Arnao V., Pinto A., Licata G. Atherosclerosis as an inflammatory disease. Current pharmaceutical design. 2012. 18(28). P. 4266–4288. Doi: <https://doi.org/10.2174/138161212802481237>

REFERENCES

1. Petrun, L.N. (2008). Mozhlyvist' korekcii' procesu peroksydatsii' v organizmi shhuriv za umov holodovogo stresu [The possibility of correction of the process of peroxidation in the body of rats under conditions of cold stress]. Problemy kriobiologii' [Problems of cryobiology]. no. 4, pp. 541–543.
2. Lomako, V.V., Shiloh, A.V., Kovalenko, I.F. (2016). Strukturno-funkcional'ni zminy v tkanyah sercya geterota gomojotermnyh tvaryn pry shtuchnomu ta pryrodnomu gipometabolizmi [Structural-functional changes in the tissues of the heart of hetero- and homoothermic animals in artificial and natural hypometabolism]. Problemy kriobiologii' ta kriomedycyny [Problems of cryobiology and cryomedicine]. no. 4, pp. 308–321.
3. Babayeva, G.G. (2016). Perebig eksperymental'nogo nekrozu miokarda pry vykorystanni ekstraktu kriokonservovanyh fragmentiv sercya porosyat: dys. ... kand. med. nauk: 14.01.35. [The course of experimental myocardial necrosis when using the extract of cryopreserved pig heart fragments: dissertation of the candidate of medical sciences: 14.01.35]. H., 146 p.
4. Oilseed G.A. (2013). Patofiziologija holodovogo shoku [Pathophysiology of cold shock]. Medicina neotlozhnyh sostojanij [Emergency medicine]. no. 8 (55), pp. 16–21.
5. Nikolaev, V.M. Koryakina, L.P., Fedorova, S.A. (2018). Vlijanie nizkih temperatur na perekisne oksislenie lipidov v tkanjah jeksperimental'nyh zhivotnyh [The effect of low temperatures on lipid peroxidation in the tissues of experimental animals]. Dostizhenija nauki i tehniki APK [Achievements of science and technology of agroindustrial complex]. Vol. 32, no. 4, pp. 62–64.

6. Babayeva, A.G., Shkand, T.V., Chizh, N.A. (2012). Biotechnologicheskie principy formirovaniya jeksperimental'nogo nekroza miokarda [Biotechnological principles for the formation of experimental myocardial necrosis]. *Vesnik neotlozhnoj i vostanovitel'noj mediciny* [Bulletin of emergency and restorative medicine]. 13, no.1, pp.11–15.
 7. Bolshev, P.S., Chizhmak, A.O., Mul'sky, S.V. (2015). Razrabotka modeli infarkta miokarda v hronicheskom jeksperimente u kry's [Development of a model of myocardial infarction in a chronic experiment in rats]. *Mezhdunarodnyj zhurnal prikladnyh i fundamental'nyh issledovanij* [International Journal of Applied and Fundamental Research]. no. 5, pp. 52–53.
 8. Philip, R. Fox., David, Sisson., Sydney, N. (1999). *Textbook of canine and feline cardiology: principles and clinical practice*. [2nd ed.]. Philadelphia: W.B.SAUNDERS COMPANY, 955 p.
 9. Ames, B.N., Cathcart, R., Schwiers, E., Hochstein, P. (1981). Uric acid provides an antioxidant defense in humans against oxidant- and radical-caused aging and cancer: a hypothesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. no. 11, pp. 6858–6862.
 10. Apel, K., Hirt, H. (2000). Reactive oxygen species: metabolism, oxidative stress, and signal transduction. *Ann. Rev. Plant. Biol.* no. 55, pp. 373–399.
 11. Antonenko, P.P., Suslova, N.I., Shulzhenko, N.M., Semyonov, O.V., Shkvaria, M.M., Lysenko, A.I. Biochemical indicators of blood of guinea pigs with atherosclerosis against the background of application of herbal preparations "Cardiofil" and "Phytochol". *Biochemical indicators of blood of guinea pigs with atherosclerosis against the background of application of herbal preparations "Cardiofil" and "Phytochol"*. *Veterinary Science, Technologies of Animal Husbandry and Nature Management*. 4, pp. 5–11. Available at: <https://doi.org/10.31890/vtpp.2019.04.01>. <http://ojs.hdzva.edu.ua/index.php/journal>.
 12. Kozyr, V. S., Antonenko, P.P., Mylostyvyi, R. V., Suslova, N. I., Skliarov, P. M., Reshetnychenko, O. P., Pushkar, T. D., Sapronova, V. O., Pokhyl, O. M. (2019). Effect of herbal feed additives on the quality of colostrum, immunological indicators of newborn calves blood and growth energy of young animals. *Theoretical and Applied Veterinary Medicine*. 7(3), pp. 137–142. Available at: <https://doi.org/10.32819/2019.71024>.
 13. Shulzhenko, N.M., Chernenko, O.M., Holubyev, O.V., Bordunova, O.G., Suslova, N.I. Clinical-diagnostic criteria and peculiarities of treatment of urocystitis in cats. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*. 1(1), pp. 26–31. Available at: <https://doi.org/10.15421/021904>.
 14. Amran, A. A., Zaiton, Z., Faizah, O., Morat, P. (2009). Effects of *Garcinia atroviridis* on serum profiles and atherosclerotic lesions in the aorta of guinea pigs fed a high cholesterol diet. *Singapore medical journal*. 50(3), 295 p.
 15. Constantinides, P. (1995). Infiltrates of activated mast cells at the site of coronary atheromatous erosion or rupture in myocardial infarction. *Circulation*. 92(5), pp. 1083–1083. Available at: <https://doi.org/10.1161/01.CIR.92.5.1083>
 16. Frei, B. (1995). Cardiovascular disease and nutrient antioxidants: role of low-density lipoprotein oxidation. *Critical Reviews in Food Science & Nutrition*. 35(1–2), pp. 83–98. Available at: <https://doi.org/10.1080/10408399509527689>
 17. Hansson, G.K. (2005). Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *New England Journal of Medicine*. 352(16), pp. 1685–1695. Available at: <https://doi.org/10.1056/NEJMra043430>
 18. Hong, Y.M. (2010). Atherosclerotic cardiovascular disease beginning in childhood. *Korean circulation journal*. 40(1), pp. 1–9. Available at: <https://doi.org/10.4070/kcj.2010.40.1.1>
 19. Mangathayaru, K., Kuruvilla, S., Balakrishna, K., Venkatesh, J. (2009). Modulatory effect of *Inula racemosa* Hook. f.(Asteraceae) on experimental atherosclerosis in guinea-pigs. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 61(8), pp. 1111–1118. Available at: <https://doi.org/10.1211/jpp.61.08.0016>
 20. Nabel, E.G., Braunwald, E. (2012). A tale of coronary artery disease and myocardial infarction. *New England Journal of Medicine*. 366(1), pp. 54–63. Available at: <https://doi.org/10.1056/NEJMra1112570>
 21. O'Donnell, C.J., Nabel, E.G. (2011). Genomics of cardiovascular disease. *New England Journal of Medicine*. 365(22), pp. 2098–2109. Available at: <https://doi.org/10.1056/NEJMra1105239>
 22. Ross, R. (1999). Atherosclerosis – an inflammatory disease. *New England journal of medicine*. 340(2), pp. 115–126. Available at: <https://doi.org/10.1056/NEJM199901143400207>
 23. Shulzhenko, N.M., Chernenko, O.M., Holubyev, O.V., Bordunova, O.G., Suslova, N.I. (2019). Clinical-diagnostic criteria and peculiarities of treatment of urocystitis in cats. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*. 10(1), pp. 26–31. Available at: <https://doi.org/10.15421/021904>
 24. Tuttolomondo, A., Di Raimondo, D., Pecoraro, R., Arnao, V., Pinto, A., Licata, G. (2012). Atherosclerosis as an inflammatory disease. *Current pharmaceutical design*. 18(28), pp. 4266–4288. Available at: <https://doi.org/10.2174/138161212802481237>
- Кардиопротекторное действие препаратов Кардиофил и Фитохол в условиях экспериментальной гипотермии у крыс**
- Антоненко П.П., Сулова Н.И., Семёнов А.В., Лысенко А.И.**
- Сегодня заболевания сердечно-сосудистой системы у мелких животных занимают от 15 до 18 %. Чаще всего причиной этих заболеваний у животных является снижение сократительной способности миокарда.
- Приведены результаты экспериментальных исследований по изучению эффективности препаратов Кардиофил и Фитохол при патологиях сердца у крыс. Гистологические исследования доказывают, что при ишемии происходит гибель кардиомиоцитов, с последующим замещением соединительной тканью. В результате, к процессу ремоделирования сердечной ткани вовлекается не только поврежденная зона, а и здоровый миокард. Необратимая деструкция кардиомиоцитов и сосудистых структур приводит к нарушению функции сердца, сердечной недостаточности и развитию аритмий. Установлено, что применение препаратов Кардиофил и Фитохол способствует предупреждению вышеуказанных изменений, то есть профилактирует сердечно-сосудистые заболевания у животных.
- Для проведения экспериментальных исследований были сформированы контрольная и опытная группы крыс

в возрасте 12 месяцев и весом 220 г по 7 животных в каждой. Все животные находились в одинаковых условиях (кормление и содержание). Крысам опытной группы индивидуально внутрь задавали фитопрепараты Кардиофил за 30 мин до кормления в дозе 5 капель, а через час – Фитохол с небольшим количеством воды 3 раза в сутки в течение 90 суток. На 91 сутки эксперимента вызвали гипотермию у животных, как стресс-фактор, по указанной методике.

В течение исследования за крысами велось наблюдение, при котором учитывали общее состояние, поведение, реакцию на внешние раздражители, состояние шерстного покрова. После 12–14-часового голодания на 91 сутки животных выводили из эксперимента общепринятым методом (газовым наркозом). Отбирали материал и проводили гистологическое исследование по указанной методике. В течение всего периода экспериментальных исследований у крыс контрольной и опытной группы не было выявлено каких-либо отклонений от нормы: общего состояния, поведения, крысы были подвижными, активными, адекватно реагировали на внешние раздражители, охотно принимали корм, волосяной покров оставался чистым и сухим.

Выявленные гистологические изменения, по нашему мнению, могут отображать различные фазы функциональной активности сердца, а также структурных и метаболических процессов, которые происходили в тканях миокарда и клапанного аппарата крыс под действием стресс-фактора – гипотермического состояния.

Экспериментальными исследованиями доказано, что применение фитопрепаратов Кардиофил и Фитохол с профилактической целью, положительно влияет на функцию сердечно-сосудистой системы, в частности миокарда, что указывает на их кардиопротекторное действие, и соответственно профилаксирует сердечно-сосудистые заболевания у животных.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, стресс, кардиопротекторное действие, миокард, гипотермия, Кардиофил, Фитохол, крысы.

Cardioprotective effect of cardiophilic and phytochol preparations under experimental hypothermia in rats

Antonenko P., Suslova N., Semenov A., Lysenko A.

At present, diseases of the cardiovascular system in small animals range from 15 to 18%. The most common cause of cardiovascular disease in animals is a decrease in myocardial contractile properties.

The results of experimental research to study the efficacy of «Cardiophil» and «Phytochol» for heart disease in rats are presented. Histological examinations prove that cardiac myocytes are killed by ischemia, with subsequent replacement of connective tissue. As a result, not only the damaged area but also a healthy myocardium is involved in the process of cardiac tissue remodeling. Irreversible damage to cardiomyocytes and vascular structures leads to impaired cardiac function, heart failure and the development of arrhythmias. It is established that the use of drugs «Cardiophil» and «Phytochol» promotes the prevention of the above changes, i.e. prevents cardiovascular diseases, in particular myocardium in animals.

For the purpose of experimental studies, a control and experimental group of rats 12 months of age and weighing 220g of 5 animals each were formed. All animals were in the same feeding and keeping conditions. The rats of the study group were individually internally given phytopreparations «Cardiophil» 30 min before feeding at a dose of 5 drops, and in an hour «Phytochol» with a small amount of water 3 times a day for 90 days. At day 91 of the experiment, hypothermia was induced in animals as a stress factor, according to the indicated method.

Throughout the study, rats were monitored, taking into account the general condition, behavior, response to external stimuli, and the condition of the hair. After 12-14 hours of fasting for 91 days, the animals were removed from the experiment by the conventional method (gas anesthesia). Material was selected and histological examination was performed according to the indicated method. During the whole period of the experimental studies, no deviations from the norm were found in the rats of the control and experimental group: general condition, behavior, rats were mobile, active, adequately responded to external stimuli, readily received feed, and the hair was clean and dry.

The histological changes established, in our opinion, may reflect different phases of the functional activity of the heart, as well as structural alterations and metabolic phenomena that occurred in the tissues of the myocardium and the valve apparatus of rats under the action of a stress factor – a hypothermic state.

Experimental studies have shown that the use of phytopreparations «Cardiophil» and «Phytochol» for preventive purposes positively affects the function of the cardiovascular system, in particular myocardium, which indicates their cardioprotective effect, and accordingly prevent cardiovascular diseases of animals.

Key words: cardiovascular diseases, stress, cardioprotective effect, myocardium, hypothermia, Cardiophil, Phytochol, rats.



Copyright: © Antonenko P. et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.



Антоненко П.П.
Суслова Н.І.
Семьонов О.В.
Лисенко А.І.

ID <https://orcid.org/0000-0003-1469-0121>
ID <https://orcid.org/0000-0001-9500-9224>
ID <https://orcid.org/0000-0002-8562-4108>
ID <https://orcid.org/0000-0002-2515-3500>