



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **59354** (13) **U**
(51) МПК (2011.01)
C07D 295/084 (2006.01)
C07C 13/00
A61K 31/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) ЗАСТОСУВАННЯ 1-(1-АДАМАНТИЛ-1-АЛКОКСИ)-3-АМІНО-2-ПРОПАНОЛІВ, ЯК ЗАСОБІВ, ЯКІ МАЮТЬ КАРДІОПРОТЕКТОРНУ АКТИВНІСТЬ

1

2

(21) u201013028

(22) 02.11.2010

(24) 10.05.2011

(46) 10.05.2011, Бюл.№ 9, 2011 р.

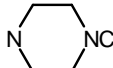
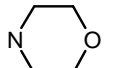
(72) КОРОТКИЙ ЮРІЙ ВАСИЛЬОВИЧ, ХОДАКІВ-СЬКИЙ ОЛЕКСІЙ АНАТОЛІЙОВИЧ, СТЕПАНЮК ГЕОРГІЙ ІВАНОВИЧ, ЧОРНАІВАН НАТАЛІЯ ГЕОРГІЇВНА, ЛОЗИНСЬКИЙ МИРОН ОНУФРІЙОВИЧ, СМЕРТЕНКО ОЛЕНА АРОНІВНА

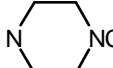
(73) ІНСТИТУТ ОРГАНІЧНОЇ ХІМІЇ НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ НАУК УКРАЇНИ

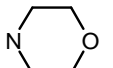
(57) Застосування 1-(1-адамантил-1-алкокси)-3-аміно-2-пропанолів формули

$\text{Ad}(\text{CH}_2)_n\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{R} \cdot \text{HCl}$ чи 2HCl

ОН

де $n=1$ R-  (I),  (II);

$\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ (III);  (IV)

де $n=2$ R-  (адемом) (V); $\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ (VI);

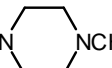
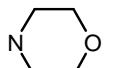
$\text{NHCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ (VII)


як засобів, які мають кардіопротекторну активність.

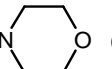
Корисна модель відноситься до органічної хімії, конкретно – до похідних 1-(адамантил-1-алкокси)-3-діалкіламіно-2-пропанолів загальної формули:

$\text{Ad}(\text{CH}_2)_n\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{R} \cdot \text{HCl}$ чи 2HCl

ОН

де $n=1$ R-  (I),  (II);

$\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ (III);  (IV)

де $n=2$ R-  (адемом) (V); $\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ (VI);

$\text{NHCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ (VII)

Незважаючи на значні досягнення у створенні нових лікарських засобів для лікування ішемічної

хвороби серця (ІХС), пошук обґрунтованих шляхів впливу на перебіг коронарної ішемії залишається актуальною задачею сучасної фармакології [1, 2]. Визнано, що основними патогенетичними ланками впливу на розвиток ІХС є застосування препаратів, що покращують кровопостачання міокарду або зменшують його потребу в кисні [3, 4]. На сьогоднішній день відомий широкий арсенал сучасних лікарських засобів, які володіють цією дією (вазодилатори, β -адреноблокатори, антигіпоксанти). Однак, вони не завжди задовольняють потребам клініцистів через недостатню ефективність та наявність побічних ефектів. Крім того, більшість з них закордонного виробництва, що обумовлює їх значну собівартість [5, 6]. Саме тому, пошук нових речовин із кардіопротекторними властивостями, які б могли стати основою для створення нового вітчизняного лікарського засобу є актуальною задачею фармакології. В цьому плані привертають увагу адамантанвісні алкоксиамінопропаноли, які володіють широким спектром фармакологічної дії (утеростимулююча, ноотропна, транквілізуюча) [7]. Підставою для вивчення кардіопротекторної дії у речовин вказаного класу стало наявність у них

(13) **U**

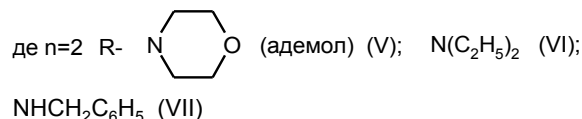
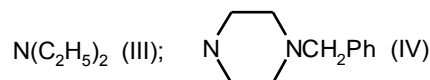
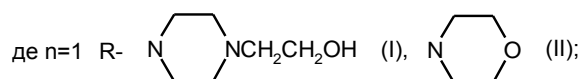
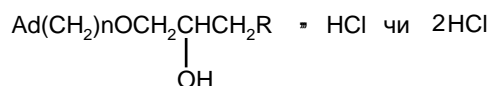
(11) **59354**

(19) **UA**

актопротекторних властивостей [8], та, згідно власних досліджень, захисної дії на ішемізований головний мозок, яка, в певній мірі, обумовлена здатністю цих речовин стимулювати кровопостачання головного мозку.

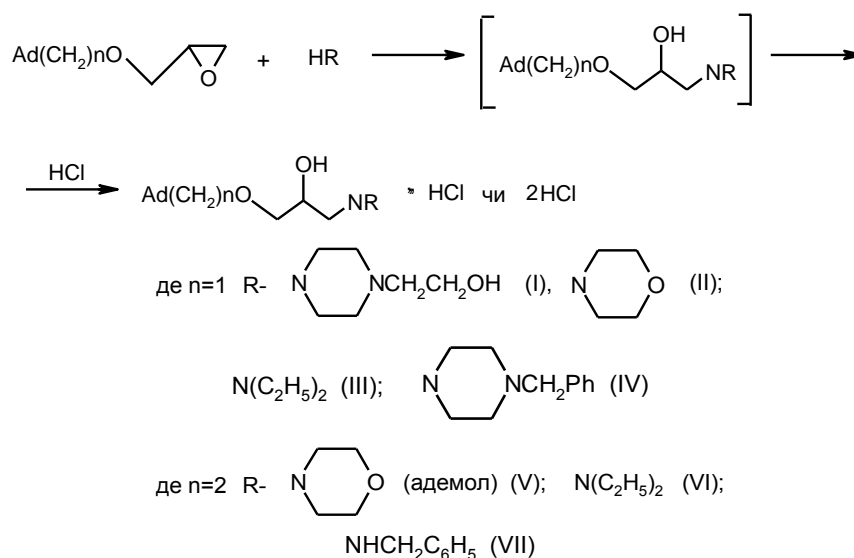
Задачею корисної моделі є пошук хімічних сполук з вираженою кардіопротекторною активністю з метою розширення арсеналу сучасних лікарських засобів зазначеної дії.

Поставлена задача була вирішена застосуванням ряду сполук загальної формули:



П'ять з них (сполуки I-III, V, VI) описані як речовини, що володіють утеростимулюючою, ноотропною, актопротекторною та церебропротекторною діями [7, 8, 9].

Зазначені речовини одержують наступним шляхом:



1-Адамантилгліцидилові етери реагують в спиртовому середовищі з відповідними амінами з утворенням адамантанвмісних похідних алкоксидіалкіламінопропанолу, які далі обробляють насиченим спиртовим розчином HCl, даючи кінцеві сполуки (I-VII). Сполуки I, III одержані у вигляді дигідрохлориду.

Фізико-хімічні властивості сполук I-III, V, VI були описані нами раніше [7, 9].

Сполука IV. Т.топл. 209-211 °С. Вираховано %: С - 63,68; Н - 8,55; Cl - 15,03; N - 5,93. Знайдено %: С - 63,74; Н - 8,60; Cl - 15,00; N - 5,87. $\text{C}_{25}\text{H}_{40}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$.

ПМР спектр (ДМСО- d_6 , TMC, м. ч.): 1,51 (6H, с, 3xCH_2); 1,63 (6H, кв, 3xCH_2); 1,93 (3H, с, 3xCH); 3,01 (2H, с, CH_2Ad); 3,27-3,93 (10H, м, $\text{C}_5\text{H}_{10}\text{N}_2$); 3,95 (2H, м, OCH_2); 4,42 (3H, м, CH_2Ar ; CH); 5,52 (1H, с, OH); 7,48; 7,67 (3H, с, 2H, с, C_6H_5); 11,37 с; 12,43 с (2H, N^+H).

Сполука VII. Т.топл. 127-130 °С. Вираховано %: С - 69,54; Н - 9,01; Cl - 9,32; N - 3,68. Знайдено %: С - 69,62; Н - 9,03; Cl - 9,30; N - 3,71. $\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{ClNO}_2$.

ПМР спектр (ДМСО- d_6 , TMC, м. ч.): 1,25 (2H, т, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ad}$); 1,42 (6H, с, 3xCH_2); 1,66 (6H, кв, 3xCH_2); 1,90 (3H, с, CH); 2,99 (2H, м, CH_2N); 3,38 (4H, м, $(\text{CH}_2)_2\text{O}$); 4,17 (3H, м, CH; $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 5,62 (1H, с, OH); 7,39; 7,55 (5H, C_6H_5); 10,50 (2H, м, $2\text{N}^+\text{H}$).

Винахід ілюструється наступним прикладом.

Приклад. Скринінг кардіопротекторної активності серед похідних адамантану (сполуки I-VII), було проведено на нелінійних щурах обох статей масою тіла 160-180 г, на двох моделях гострої коронарної недостатності: адреналіновий КШ та діатермокоагуляційний ІМ. Адреналінову модель КШ моделювали внутрішньоочеревинним (в/о) введенням щурам 0,18 % розчину адреналіну гідрохлориду у дозі 0,05 мл/кг (ампули 0,18 % 1 мл, виробник ТОВ, Дарниця, Україна). Термічну модель інфаркту міокарду (ІМ) здійснювали шляхом діатермокоагуляції маргінальної гілки лівої коронарної артерії [10]. Для цього наркотизованих, поголених тварин, фіксували на спині, у четвертому міжребрі виконували торакотомію. Спеціальний електрод занурювали на необхідну глибину, розташовували латерально для поперекового поло-

ження відносно маргінальної гілки лівої коронарної артерії. Пасивний пластинчатий електрод наклали на праву половину грудної клітини. За допомогою апарату ЕН-57М створювали діатермокоагуляцію поверхневого шару міокарда та кінцевої гілки лівої вінцевої артерії. З метою контролю наявності ІМ до та після маніпуляції реєстрували електрокардіограму (ЕКГ) в другому стандартному відведенні. Ефективність похідних адамантану вивчали у дозі 5 мг/кг в/о, сполук V та VI в діапазоні доз 3-20 мг/кг в/о. Референс-препаратами слугували аміодарон 10 мг/кг (ампули 3 % 5 мл, виробник KRKA, Словенія), мексидол 100 мг/кг (ампули 5 % 2 мл, виробник ТОВ МЦ «Елпара», Росія), тіотріазолін 100 мг/кг (ампули 2,5 %, виробник ТОВ Галичфарм, Україна), яким за літературними даними притаманний кардіопротекторний ефект в умовах ішеміко-гіпоксичного ураження [2, 4, 6, 10]. Досліджувані речовини вводили тричі в профілактичному режимі перед моделюванням ІМ з інтервалом 24 год. Контрольним щурам аналогічно превентивно вводили 0.9 % розчин NaCl (2мл/кг). Ефективність досліджуваних речовин в умовах гострої серцевої недостатності оцінювали за динамікою показника летальності тварин протягом 120 хв. (за умов адреналінового КШ) та 72 год (при діатермокоагуляційному ІМ) після моделювання патологічного стану. Усі травматичні маніпуляції на щурах (гоління, діатермокоагуляція, реєстрація ЕКГ) проводили в умовах пропофолового наркозу (60 мг/кг в/о) Статистичну обробку цифрових даних проводили за методом χ^2 , а при нульовому та 100 % значеннях показників - за методом Р. Б. Стрелкова (1982). Вірогідними вважали зміни при $p \leq 0,05$.

Проведене дослідження показало, що після моделювання адреналінового КШ більше половини (60 %) контрольних тварин загинуло через 50хв. після введення розчину адреналіну гідрохлориду, що можна вважати критичним періодом у розвитку даного патологічного стану. Профілактичне курсове введення сполук I - VII, так само, як і окремо мексидолу, аміодарону та тіотріазоліну сприяло зменшенню показника летальності щурів з КШ у критичний період експерименту, що може бути ознакою наявності у цих речовин протишокового ефекту. У найбільшій мірі захисна дія на організм щурів з КШ проявилась у сполук V та VI в дозі 5 мг/кг: показник летальності в цей час під їх впливом зменшився відносно контролю в 3 та 1,5 рази відповідно. В цей же час під дією мексидолу, аміодарону та тіотріазоліну летальність зменшилась відносно контролю відповідно в 3; 3 та 2 рази. Отримані дані вказують на те, що при даній моделі гострої коронарної недостатності, сполуки V (адемом), VI (5 мг/кг), як найбільш ефективні, за величиною кардіопротекторного ефекту зіставлялась з аміодароном (10 мг/кг в/о), мексидолом (100мг/кг в/о), та тіотріазоліном (100 мг/кг в/о). Застосування V та VI у дозах 3 та 10 мг/кг в/о супроводжувалось меншим за величиною захисним ефектом на організм щурів з КШ, ніж у дозі 5 мг/кг в/о. Тому дозу 5 мг/кг в/о для обох досліджуваних сполук за даних умов можна вважати оптимальною.

Дещо менший, порівняно із V та VI, кардіопротекторний ефект проявився при превентивному введенні в організм щурів речовин I-IV, VII в дозі 5мг/кг в/о. Так, у критичний період експерименту летальність тварин з ІМ на тлі вказаних сполук становила 30-40 % відповідно проти 60 % у групі контрольних щурів.

Під впливом решти досліджуваних похідних адамантану суттєві зміни показника летальності відносно контролю не відмічались. Це може бути ознакою у них кардіопротекторного ефекту в дозі 5мг/кг в/о.

Діатермокоагуляція лівої коронарної артерії у щурів спричиняла типові для інфаркту міокарда зміни ЕКГ. Так, одразу ж після моделювання експериментальної патології у 100 % випадків відмічається підйом сегменту ST над ізолінією та формування монофазної кривої, яка є ознакою масивної ішемії міокарду (табл. 1). Показник летальності тварин після коагуляційного некрозу серцевого м'яза є однією з наочних ознак ефективності дії досліджуваних сполук в умовах даної патології (табл. 2). Так, у групі контрольних щурів відмічалось прогресуюче збільшення показника летальності: більше половини тварин з ІМ загинуло протягом перших 4 год, що можна вважати критичним періодом у розвитку даного патологічного стану. Через 72 год після відтворення діатермокоагуляційного некрозу міокарда загинули усі тварини контрольної групи. Превентивне окреме курсове введення щурам похідних адамантану сполук I - VII, так само, як і аміодарону (10 мг/кг), мексидолу (100 мг/кг) та тіотріазоліну (100 мг/кг) певним чином сприяло зменшенню летальності щурів з ІМ, як у критичний період експерименту, так і протягом усього терміну спостереження. При цьому, найбільш активними речовинами, поряд із референс-препаратами, виявились V (10 мг/кг) та VI (15мг/кг): на тлі їх профілактичного введення в організм щурів показник летальності вірогідно зменшився відносно контролю у 3 та 2 рази відповідно. Поряд з цим, експериментальна терапія тварин аміодароном (10 мг/кг), мексидолом (100мг/кг) та тіотріазоліном (100 мг/кг) призвела до зменшення смертності щурів з гострою серцевою недостатністю у 3; 2 та 2 рази відповідно ($p \leq 0,05$). Тобто, за здатністю зменшувати показник летальності щурів із діатермокоагуляційним некрозом міокарда у критичний період експерименту сполука V в оптимальній дозі (10 мг/кг в/о) зіставлялась із аміодароном (10 мг/кг в/о), перевершуючи у 1,5 рази мексидол (100 мг/кг в/о) та тіотріазолін (100мг/кг в/о). Слід зауважити, що на тлі V та VI (в оптимальних дозах) та референс-препаратів летальність, на відміну від контрольної групи, спостерігалась тільки протягом першої доби експерименту. Попереднє окреме курсове введення щурам решти досліджуваних похідних адамантану в дозі 5 мг/кг не вплинуло на динаміку загибелі тварин з коагуляційним некрозом, що може свідчити про відсутність у них захисного впливу на організм тварин в даних умовах.

Беручи до уваги те, що високе стояння сегменту ST над ізолінією та його амплітуда є достовірними критеріями, які відображають ступінь та гли-

бину ураження міокарда, ми оцінювали динаміку зміни функціонального стану серцевого м'язу саме за цим показником ЕКГ (табл. 3).

Проведене дослідження показало, що в кінці експерименту у групі контрольних тварин відмічалося вірогідне підвищення інтервалу ST: на 4-ту добу даний показник був більшим відносно фоновому рівню в середньому на 171 %. Курсове превентивне введення препаратів порівняння вірогідно зменшувало амплітуду інтервалу ST відносно контрольних щурів у зазначений термін - на тлі аміодарону в середньому на 55 %, мексидолу на 45 %, тіотріазоліну на 81 % відповідно. У той же час, при введенні двох найбільш ефективних за результатами скринінгу похідних адамантану V та VI в оптимальних дозах, нами також відмічалась позитивна динаміка амплітуди сегмента ST. Попереднє окреме введення сполуки V (10 мг/кг в/о) та VI (15мг/кг в/о) зменшує амплітуду досліджуваного сегменту відносно контролю в середньому відповідно на 91 та 61 % ($p \leq 0,05$). Тобто, за здатністю зменшувати ступінь ішемії міокарда у зазначений період, профілактичне введення сполуки V (адемом) (10 мг/кг в/о) зіставляється з референт-препаратами.

Таким чином, проведене дослідження показало, що похідні адамантану сполукам I - VII, так само, як і референт-препарати аміодарон, мексидол та тіотріазолін є носіями кардіопротекторної активності. В найбільшій мірі ця властивість притаманна сполукам V та VI в оптимальних дозах: на моделі адреналінового КШ для обох речовин такою дозою є доза 5 мг/кг в/о, а при діатермокоагуляційному некрозі міокарда 10 та 15 мг/кг в/о відповідно. Причому, обидві речовини за величиною зазначеної дії не поступаються референт-препаратам, а інколи, дещо переважають їх за своєю ефективністю. В літературі описано наявність у похідних адамантану, зокрема у сполуки V (адемом), наявність актопротекторної дії, яка пов'язана із її здатністю покращувати перебіг біоенергетичних процесів, нормалізувати показники прооксидантної та антиоксидантної систем організму в екстремальних умовах, а також наявністю антигіпоксичного ефекту [8]. Відомо, що гіпоксія та оксидативний стрес обов'язково супроводжують ІМ, і є ведучими ланками пошкодження кардіоміоцитів. Виходячи з цього, на нашу думку, у подальшому є перспективним вивчення впливу сполук V та VI на процеси оксидативного стресу та біоенергетичний баланс в умовах ІМ, який за своєю сутністю є стресовим та екстремальним фактором для усього організму в цілому.

Джерела інформації:

1. Маслов Л.Н. Коронарная перфузия, зона некроза, насосная функция миокарда и электрическая стабильность сердца после реваскуляризации инфарктированного миокарда / Л.Н. Маслов *Ангиология и сосудистая хирургия* // - 2007 - Том 13 № 4. - С.9-17.

2. Мойбенко А.А. Проблемы патогенеза и эндотоксемии при острой ишемии и инфаркте миокарда / А.А. Мойбенко, В.Е. Косенко, А.Н. Пархоменко // *Вісник фармакології та фармації* - 2008 - № 9. - С. 56-61.

3. Амосова Е.Н. Кардиопротекторное действие дилтиазема при острых коронарных синдромах: роль уменьшения частоты сокращений сердца и реперфузионного повреждения миокарда / Е.Н. Амосова *Український кардіологічний журнал* // - 2000 - № 3. - С. 96-99.

4. Чекман И. С. Кардиопротекторы - клинико-фармакологические аспекты / И.С. Чекман, Н.А. Горчакова, С.Б. Французова, В.О. Минцер // *Український медичний часопис* - 2003. - XI - XII. - С. 18-25.

5. Целуйко В.И. Диагностика и лечение осложненного инфаркта миокарда / В.И. Целуйко *Ліки України* // - 2009 № 4. - С. 33-39.

6. Михин В.П. Роль кардиоцитопротекторов в терапии хронической сердечной недостаточности ишемического генеза / В. П. Михин, В. В. Савельева // *Ліки України* - 2009. № 7. - С. 87-93.

7. Короткий Ю. В. Синтез і утеростимулююча активність похідних 1-алкокси-3-діалкіламіно-2-пропанолу: автореф. дис. на здобуття наук, ступеня канд. фармац. наук. - Харків, 2005, 20 с.

8. Лонська О.П. Експериментальне дослідження актопротекторної активності нових похідних адамантанів : автореф. дис. на здобуття наук, ступеня канд. мед. наук : спец. 14.03.05. «Фармакологія». / О.П. Лонська; Одес. держ. мед. ун-т. - Одеса, 2008. - 26 с.

9. Пат. України № 51684. Бюл. 14, 2010 р. Короткий Ю.В., Степанюк Г.І., Ходаківський О.А. та інші. Застосування 1-(адамантил-1-алкокси)-3-діалкіламіно-2-пропанолів як засобів, які мають церебропротекторну дію.

10. Юшкова В. В. Оцінка лікувальних властивостей похідних 1,4-нафтохінону при експериментальному інфаркті міокарда у щурів / В.В. Юшкова // *Матеріали науково-практичної конференції, присвяченої 80-річчю від дня народження проф. О.О. Столярчука: «Фенікаберан (відборон) і бензофуракаїн: нові підходи до фармакотерапії запальних та ішемічних процесів»* . : тези доп. - Вінниця, 2000. - С. 147.

Таблиця 1

Динаміка летальності щурів з адреналіновим КШ на тлі курсового внутрішньоочеревинного введення похідних адамантану, кордарону, мексидолу та тіотріазоліну ($M \pm m$, $n=10$)

Умови досліду	Доза	Динаміка летальності щурів у % через						
		10 хв.	20 хв.	30 хв.	50 хв.	60 хв.	90 хв.	120 хв.
0,9 % розчин NaCl+ АГ (контроль)	$\frac{2 \text{ мл / кг}}{0,05 \text{ мл / кг}}$	20	30	50	60	70	90	100
Аміодарон+ АГ	$\frac{10 \text{ мг / кг}}{0,05 \text{ мл / кг}}$	0	0*	10*	20*	30*	30*	40*
Мексидол+АГ	$\frac{100 \text{ мг / кг}}{0,05 \text{ мл / кг}}$	10	10	20*	20*	40*	60*	60*
Тіотріазолін +АГ	$\frac{100 \text{ мг / кг}}{0,05 \text{ мл / кг}}$	0	10	10*	30*	40*	50*	50*
V+АГ	$\frac{3 \text{ мг / кг}}{0,05 \text{ мл / кг}}$	10	30	30	40	40*	70	70
V+АГ	$\frac{5 \text{ мг / кг}}{0,05 \text{ мл / кг}}$	0	10	20*	20*	30*	50*	70*
V+АГ	$\frac{10 \text{ мг / кг}}{0,05 \text{ мл / кг}}$	10	30	30	30*	40*	60*	70*
VI+АГ	$\frac{3 \text{ мг / кг}}{0,05 \text{ мл / кг}}$	20	20	30	40	60	80	90
VI+АГ	$\frac{5 \text{ мг / кг}}{0,05 \text{ мл / кг}}$	10	20	20*	30*	50	60*	80
VI+АГ	$\frac{10 \text{ мг / кг}}{0,05 \text{ мл / кг}}$	10	30	40	40	50	70	80
I+АГ	$\frac{5 \text{ мг / кг}}{0,05 \text{ мл / кг}}$	0	20	20*	40	40*	50*	70*
II+АГ	$\frac{5 \text{ мг / кг}}{0,05 \text{ мл / кг}}$	10	10	30	30*	50	60*	70*
III+АГ	$\frac{5 \text{ мг / кг}}{0,05 \text{ мл / кг}}$	0	10	20*	40	60	70	80
VII+АГ	$\frac{5 \text{ мг / кг}}{0,05 \text{ мл / кг}}$	10	10	20*	40*	50	70	70*
IV+АГ	$\frac{5 \text{ мг / кг}}{0,05 \text{ мл / кг}}$	10	10	30	40	60	60*	80

Примітки: 1) *- $p \leq 0,05$ відносно контролю;
2) АГ - розчин адреналіну гідрохлориду

Таблиця 2

Динаміка летальності щурів з діатермокоагуляційним ІМ на тлі курсового внутрішньоочередового введення похідних адамантану, кордарону, мексидолу та тіотріазоліну ($M \pm m$, $n=10$)

Умови досліджу	Доза	Динаміка летальності щурів у % через						
		1 год	4 год	8 год	12 год	24 год	48 год	72 год
0,9 % NaCl+ Д (контроль)	2 мл/кг	30	60	60	70	80	90	100
Аміодарон+ Д	10 мг/кг	10	20*	20*	30*	40*	40*	40*
Мексидол+Д	100 мг/кг	20	30*	30*	40*	50*	50*	50*
Тіотріазолін +Д	100 мг/кг	10	30*	30*	40*	50*	50*	50*
V + Д	5 мг/кг	10	30*	40	50	50*	70	70
V + Д	10 мг/кг	10	20*	30*	30*	50*	50*	50*
V + Д	15 мг/кг	10	30*	40	50	50*	60*	60*
VI + Д	5 мг/кг	20	50	50	50	60	70	80
VI + Д	10 мг/кг	10	40	50	60	60	70	70*
VI + Д	15 мг/кг	20	30*	40	40*	50*	60*	80
I + Д	5 мг/кг	10	30*	40	40*	60	70	70*
II + Д	5 мг/кг	10	20*	30*	40*	60	60*	80
III + Д	5 мг/кг	20	40	40	50	50*	60*	80
VII + Д	5 мг/кг	20	30*	40	40*	60	70	70*
IV + Д	5 мг/кг	10	40	40	50	70	70	80

Примітки: 1) *- $p \leq 0,05$ відносно контролю;

2) Д - діатермокоагуляція міокарда.

Таблиця 3

Динаміка амплітуди сегменту ST (мВ) ЕКГ щурів з діатермокоагуляційним некрозом міокарду ($M \pm m$, $n=10$)

Умови досліджу	Доза	Фоновий показник (до моделювання ІМ)	Одразу після моделювання ІМ	4-та доба після моделювання ІМ
0,9 % NaCl+ Д (контроль)	2 мл/кг	$0,21 \pm 0,023$ (100 %)	$0,66 \pm 0,015^*$ (+214 %)	$0,57 \pm 0,024^*$ (+171 %)
Аміодарон + Д	10 мг/кг	$0,18 \pm 0,024$ (100 %)	$0,69 \pm 0,028^*$ (+283 %)	$0,39 \pm 0,018^{* \#}$ (+116 %)
Мексидол + Д	100 мг/кг	$0,19 \pm 0,015$ (100 %)	$0,71 \pm 0,026^*$ (+273 %)	$0,43 \pm 0,020^{* \#}$ (+126 %)
Тіотріазолін + Д	100 мг/кг	$0,21 \pm 0,015$ (100 %)	$0,75 \pm 0,020^*$ (+257 %)	$0,40 \pm 0,019^{* \#}$ (+90 %)
V + Д	10 мг/кг	$0,20 \pm 0,025$ (100 %)	$0,68 \pm 0,018^*$ (+240 %)	$0,36 \pm 0,016^{* \#}$ (+80 %)
VI + Д	15 мг/кг	$0,19 \pm 0,017$ (100 %)	$0,73 \pm 0,025^*$ (+284 %)	$0,40 \pm 0,022^{* \#}$ (+110 %)

Примітки:

1) *- $p \leq 0,05$ відносно фонового показника;

2) # - $p \leq 0,05$ відносно періоду після моделювання ІМ;

3) За 100 % прийняті дані фонових показників у відповідних групах;

4) Д - діатермокоагуляція міокарда.