



12. Заявка РФ № 2008148765, МПК (2006.01) C07D 249/08. Бромид 1-(β-фенилэтил)-4-амино-1,2,4-триазолия (МТ), обладающий кардиопротективным, противоишемическим, антигипертензивным, антиоксидантным, протеинсинтетическим и энерготропным действием / *И.А. Мазур, И.Ф. Беленичев, И.С. Чекман, Ю.М. Колесник, А.В. Абрамов, Л.И. Кучеренко*. – Заявл. 10.12.2008. – Опубл. 20.06.2010.
13. Експериментальні дослідження фармакологічних властивостей похідних триазолу / *І.А. Мазур, І.С. Чекман, І.Ф. Беленічев, Н.О. Горчакова, Л.І. Кучеренко* // Фармацевтичний часопис. – 2007. – №4 (4). – С. 60.
14. Губский Ю.И. Токсикологические последствия окислительной модификации белков при различных патологических состояниях / *Ю.И. Губский, И.Ф. Беленичев, Е.Л. Левицкий, С.В. Павлов* // Совр. пробл. токсикологии. – 2005. – №3. – С. 20–27.
15. Беленічев І.Ф. Пошук речовин з антиоксидантною активністю в ряді галогенідів 1-(1-карбоксалкіл)-4-бензиліденаміно-1,2,4-триазоліо в дослідженнях in vitro / *І.Ф. Беленічев* // Проблеми військової охорони здоров'я. – К., 1999. – Вип. 5. – С. 507–515.
16. А. с. 2616002 СССР, МКИ G09B 32/28. Способ моделирования инфаркта миокарда / *Резников К.М., Проворотова П.П., Трухачева Л.И.* – Заявл. 4.05.1978.
17. Галенко-Ярошевский П.А. Очерки средств метаболической терапии / *П.А. Галенко-Ярошевский, И.С. Чекман, Н.А. Горчакова*. – М.: Медицина, 2001. – 235 с.
18. Методи розділення і аналізу в біохімії / *Г.И. Яровая, В.Л. Доценко, Н.Н. Заболоцкий*. – М.: РИО ЦОЛИУВ, 1982. – 40 с.
19. Методические рекомендации по экспериментальному (фармакологическому) изучению препаратов, предлагаемых для клинических испытаний в качестве антиангинальных средств. Руководящие методические материалы по экспериментальному и клиническому изучению новых лекарственных средств / *Н.В. Каверина, Г.Г. Чичканов* – М., 1982. – С. 61–69.
20. Метаболические кардипротекторы: фармакологические свойства и применение в клинической практике: метод. рекомендации / *И.А.Мазур, Н.А.Волошин, В.А.Визир, И.Ф. Беленичев*. – К., Запорожье, МОЗ Украины, 2006. – 28 с.
21. Пурс Э. Гистохимия / *Э. Пурс*. – М.: Изд-во иностр. литературы, 1962. – 962 с.
22. *Kolesnik Y.M.* Image analysis system for quantitative immunofluorescence measurement / *Y.M. Kolesnik, M.A. Orlovsky* // Microscopy and Analysis. – 2002. – №5. – P. 12–16.
23. Прохорова М.А. Современные методы в биохимии / *М.А. Прохорова*. – Л.: Изд-во ЛГУ, 1986. – 368 с.
24. *Bigger J.T.* Spectral analysis of R-R variability to evaluate autonomic physiology and pharmacology and to predict cardiovascular outcomes in humans / *J.T. Bigger* // In: Zipes D.P. (Eds.). – Cardiac electrophysiology: from cell to bedside. – Philadelphia, PA: WB Saunders Co., 1995. – P. 1151–1170.
25. *MacMahon S.* Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias / *S. MacMahon, R. Peto, J. Culter* // Lancet. – 2000. – Vol. 335 (8692). – P. 765–774.
26. *Scott B.* Oxidative stress, oxidants and antioxidants / *B. Scott, O. Auroma* // Exp. Physiol. – 1999. – Vol. 8, №6. – P. 291–295.
27. *Dahlof B.* Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention for endpoint reduction in hypertension study (LIFE): randomized trial against atenolol / *B. Dahlof, R.B. Devereux, S.E. Kjeldsen* // Lancet. – 2002. – Vol. 359. – P. 995–1003.

УДК: 616.12-008.331.1-085:612.084

І.С. Чекман¹, А.С. Свінціцький¹, І.А. Мазур², Н.А. Колесова¹, Л.О. Стеченко¹, Т.П. Куфтирєва¹, Л.І. Антоненко¹, М.І. Загородний¹

ТІОТРИАЗОЛІН: КВАНТОВО-ХІМІЧНІ, ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ, ЕФЕКТИВНІСТЬ У КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ

¹Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ,

²Запорізький державний медичний університет,

НПО «Фарматрон», м. Запоріжжя

Ключові слова: тіотриазолін, бисопролол, лізиноприл, карведилол, артеріальна гіпертензія.

Ключевые слова: тиотриазолин, бисопролол, лизиноприл, карведилол, артериальная гипертензия.

Key words: thiotriazolin, bisoprolol, lisinopril, carvedilol, arterial hypertension.

Проаналізовано результати вивчення квантово-хімічних, фармакологічних властивостей тіотриазоліну й ефективності цього медикаменту при сумісному призначенні з бисопрололом, лізиноприлом, карведилолом у щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією й у хворих з аналогічною патологією. Тіотриазолін проявляє модулюючу дію на ефективність антигіпертензивних препаратів.

Проанализированы результаты изучения квантово-химических, фармакологических свойств тиотриазолина и эффективности этого медикамента при совместном назначении с бисопрололом, лизиноприлом, карведилолом у крыс со спонтанной артериальной гипертензией и у больных с аналогичной патологией. Тиотриазолин проявляет модулирующее действие на эффективность антигипертензивных препаратов.

The results of investigations of quantum-chemical, pharmacological properties of thiotriazolin and efficacy of this drug in co-usage with bisoprolol, lisinopril, carvedilol in rats with spontaneous arterial hypertension and in patients with this pathology were analyzed. Thiotriazolin shows modulating effect on the efficacy of antihypertensive drugs.

Впровадження в медичну практику сучасних антигіпертензивних препаратів – інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту, блокаторів адренергічних рецепторів різної хімічної структури – сприяло значному

покращенню лікування артеріальної гіпертензії, ішемічної хвороби серця, аритмій і хронічної серцевої недостатності [1,2,8,16]. Факторами їх позитивної дії є пониження артеріального тиску, а також властивість незначною мірою



нормалізувати морфо-функціональні негативні зміни в міокарді хворих з артеріальною гіпертензією, зменшувати відсоток гемолізу еритроцитів, жирнокислотний склад ліпідів у печінці й еритроцитах [3,5]. Відомо, що негативні зміни в міокарді (гіпертрофія, фіброз, дилатація тощо) є основним фактором розвитку серцевої недостатності, яка призводить до частой госпіталізації хворих, розвитку незворотних змін у міокарді й інших органах. Виникає замкнуте коло у функціонуванні серцево-судинної системи, органів травлення, вегетативної й центральної нервової системи, сприяючи передчасній інвалідизації людини й летальним наслідкам [12,13]. Тому попередження негативних змін, що мають місце при артеріальній гіпертензії, за допомогою комбінованого застосування антигіпертензивних і метаболічних лікарських засобів сприяє значному покращенню лікування хворих з цією патологією [4,9,10].

МЕТА РОБОТИ

Дослідити квантово-хімічні, фармакологічні властивості тіотриазоліну при його сумісному застосуванні з антигіпертензивними засобами (бісопролол, лізиноприл, карведилол) з метою підвищення ефективності лікування артеріальної гіпертензії.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

У ході роботи використано фармакологічні, квантово-хімічні, біохімічні, гістохімічні, електронно-мікроскопічні, клінічні й статистичні методи дослідження [6,7,11,14]. Препарати застосовували рег ос в дозах: бісопролол – 20 мг/кг, лізиноприл – 10 мг/кг, карведилол – 20 мг/кг, тіотриазолін – 50 мг/кг. Тривалість експерименту склала 90 днів. Дослідження проведено на білих щурах ліній Вістар і НІСАГ (щури зі спонтанною артеріальною гіпертензією – САГ).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Квантово-фармакологічними дослідженнями встановлено рівноважну просторову структуру молекули тіотриазоліну. На *рис. 1* наведено загальний вигляд і нумерацію атомів найнижчої за енергією конформації молекули тіотриазоліну.

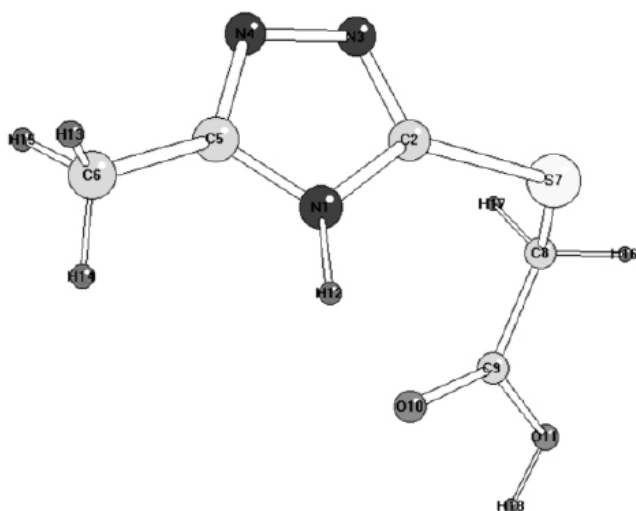


Рис. 1. Рівноважна просторова структура молекули тіотриазоліну й нумерація атомів у ній.

Торсіонний кут $N^1-C^2-S^7-C^8$ становить $89,99^\circ$, а інші торсіонні кути в ацетатній групі становлять $74,45^\circ$ і $44,76^\circ$, тобто вона має вигляд опущеної клешні. Гетероцикл не плоский і має форму «конверта». Атом водню H^{12} біля атома азоту N^1 також не знаходиться в середній площині атомів гетероциклу, а атом сірки суттєво зміщений у відношенні до неї гетероциклу в бік, протилежний напрямку «клешні». Ентальпії утворення молекули тіотриазоліну в рівноважній конформації становлять – $185,715$ кДж/моль, дипольний момент – $4,897$ дебай.

Отримані дані свідчать, що довжини зв'язків між атомами близькі до типових (для даних атомів) величин, якщо врахувати їх кратність. Так, подвійні $C=O$ зв'язки мають довжини близько $1,2$ Å, одинарні – близько $1,35$ Å, для $C-C$ зв'язків – близько $1,5$ Å. Аналогічно, валентні кути близькі до тетраедричних ($109,5^\circ$) і до 120° (що характерні для атомів з sp^2 -гібридизацією). Слід відзначити, що атом азоту N^1 має sp^2 -гібридизацію, сума його валентних кутів близька до 360° . Атом сірки, який має 2 неподілені електронні пари, має типове для двовалентного стану значення валентного кута (трохи більше 100°).

Заряди на атомах молекули тіотриазоліну великі й від'ємні на атомі кисню O^{10} ($C=O$), менші – на атомі O^{11} в $C-O$ групі й досить незначні на атомах вуглецю метилової й метильної груп. Атоми азоту гетероциклу помітно відрізняються за зарядами: якщо на атомах N^3 та N^4 вони порівняно невеликі, то на атомі N^1 знаходиться помітний позитивний заряд, а атоми вуглецю C^2 і C^5 , відповідно, несуть надлишки електронної густини. Сумарний заряд на гетероциклі становить $0,161$ ат. од. Атом сірки, завдяки наявності неподілених електронних пар, відіграє роль донора електронів, а сам несе порівняно невеликий позитивний заряд. Нетиповою для атомів водню, які зв'язані з атомами азоту, є незначна величина заряду на атомі H^{12} . Причиною цього може бути висока полярність триазинового гетероциклу, яка веде до «переміщення» позитивного заряду на сусідній атом азоту.

Потенціал іонізації основної конформації молекули тіотриазоліну становить $9,71$ еВ. Спорідненість молекули до електрона становить $0,84$ еВ, що свідчить про відносну легкість її електрохімічного відновлення.

Молекула тіотриазоліну може знаходитись у декількох конформаціях, які утворюються з конформації основного стану двома шляхами: через обертання ацетонової групи навколо зв'язку S^7-C^6 й шляхом обертання тіоацетатної групи навколо зв'язку C^2-S^7 . Перший з них призводить до утворення конформеру, аналогічному основному, але розміщення «клешні» – групи CH_2CO_2H – відносно площини гетероциклу змінюється на протилежне. Як уже зазначено, ентальпії утворення цих конформерів однакові. Перехідний стан цього перетворення такий, що всі «важкі» атоми гетероциклу замісників, а також атом водню H^{18} лежать в одній площині – площині гетероциклу. Ентальпія утворення перехідного стану (ПС) становить $165,396$ кДж/моль, а енергія активації «інверсії» – $20,32$ кДж/моль. Дипольний момент цього ПС становить $5,248$ дебай. Це свідчить про те, що в полярних розчинниках (етанол, вода) зміна конформації при обертанні

Таблиця 1

Енергії граничних молекулярних орбіталей для різних конформацій молекулярної та йонних форм тіотриазоліну

Стан/форма	$I_A = -E_{(ВЗМО)}, eV$	$A_A = -E_{(НВМО)}, eV$	$\chi = \frac{1}{2}(I_A + A_A), eV$
Основна	9,71	-0,84	5,27
Після обертання	9,68	-0,92	5,3

навколо зв'язку S⁷-C⁶ може помітно полегшуватись, у порівнянні з неполярними розчинниками.

Інша конформація молекули тіотриазоліну утворюється при обертанні тіоацетатного фрагмента навколо зв'язку C²-S⁷ (рис. 2).

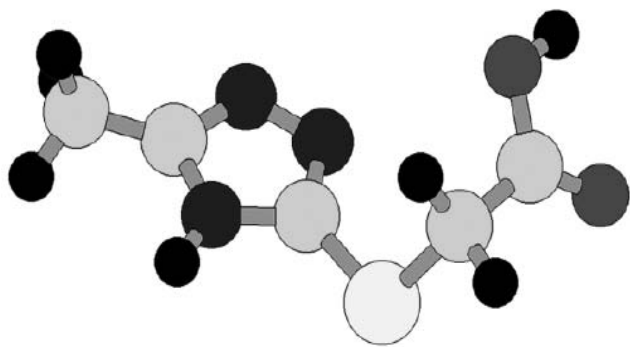


Рис. 2. Конформація молекули тіотриазоліну, одержана з основної після обертання тіоацетатної групи навколо зв'язку C²-S⁷.

Довжини зв'язків і зарядовий розподіл у цій конформації в цілому подібні до таких, які наявні в основній конформації. Для інтерпретації хімічних (зокрема, донорно-акцепторних) властивостей молекул можна використовувати значення енергій граничних молекулярних орбіталей (МО). Відповідно до теореми Купменса, вони відповідають значенням потенціалу йонізації молекули I_A , (енергія вищої зайнятої МО (ВЗМО)) або її спорідненості до електрону A_A (енергія найнижчої вакантної МО (НВМО)). Аналогічно, половина суми цих величин є характеристикою, що відповідає ефективній електровід'ємності часток (χ). Відповідні величини для електронейтральної та аніонної форми тіотриазоліну наведено в таблиці 1.

Тривимірне зображення розподілу електростатичного потенціалу молекули тіотриазоліну наведено на рис. 3, з якого видно, що області з негативними значеннями електростатичного потенціалу, тобто місця, де може відбуватися взаємодія молекули з позитивно зарядженими фрагментами інших молекул або з протонами (місця протонування), чітко локалізовані на кожній з неподілених електронних пар (НЕП) атомів азоту N³ і N⁴ гетероциклу, а атоми кисню карбоксильної CO₂H групи несподівано виявились неохочими до протонування. Це тим більш несподівано, якщо взяти до уваги той факт, що найвід'ємніші заряди знаходяться зовсім на інших атомах (на кисні і вуглеці гетероциклу).

Причину цього пояснює рис. 4, на якому розподіл електростатичного потенціалу молекули тіотриазоліну представлено в контурному вигляді (як ізолінії).

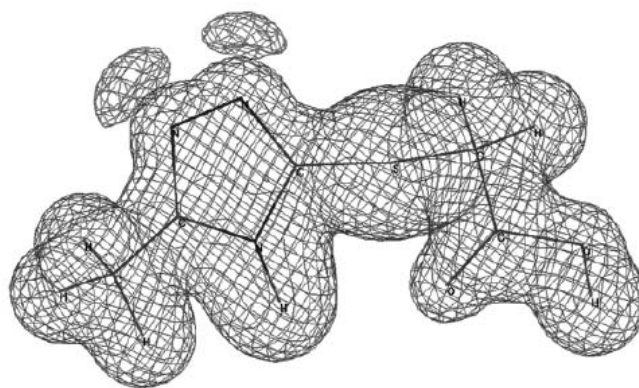


Рис. 3. Розподіл електростатичного потенціалу навколо молекули тіотриазоліну в основній конформації.

На рис. 4 видно, що крім НЕП атомів азоту (місць протонування) є також НЕП атомів кисню, біля яких електростатичний потенціал має позитивні значення. Але, завдяки впливу гетероциклу, ця область виявляється повністю екранованою й на рис. 3 НЕП кисню як місця з позитивними значеннями електростатичного потенціалу не видні. Якщо ж розглянути розподіл електростатичного потенціалу для другої конформації, то наявність 3-х областей з позитивними значеннями потенціалу остаточно прояснює картину (рис. 5).

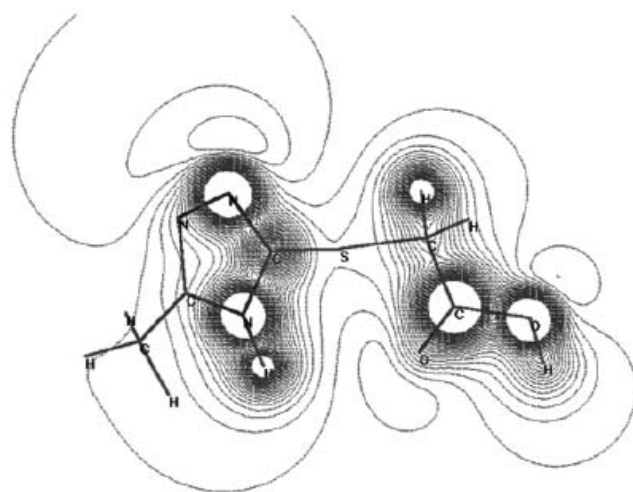


Рис. 4. Контурна діаграма розподілу електростатичного потенціалу молекули тіотриазоліну в основній конформації.

Наведені результати є важливими, оскільки свідчать, що при зміні конформації тіотриазоліну мають місце суттєві зміни в можливості її електростатичної взаємодії з активними нуклеофільними центрами інших сполук (наприклад, білків), що може викликати, в залежності від властивостей середовища (зокрема, полярності), різні первинні біохімічні прояви й різний терапевтичний ефект.

Отримані результати дослідження впливу бісопрололу, карведилолу, лізиноприлу та їх комбінацій з тіотриазоліном на артеріальний тиск у щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією свідчать, що антигіпертензивні препарати знижують артеріальний тиск у тварин із зазначеною

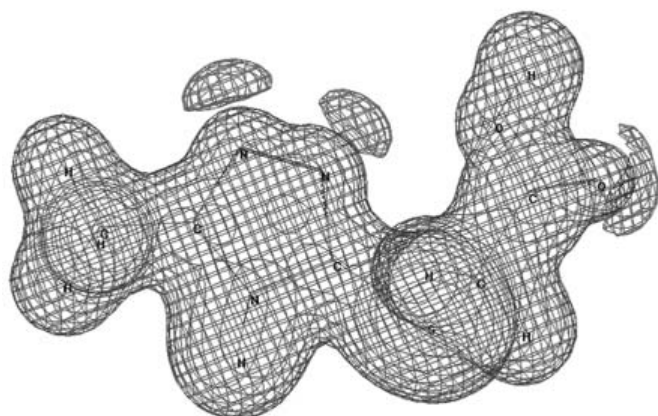


Рис. 5. Розподіл електростатичного потенціалу молекули тіотриазоліну в другій конформації.

патологією. При сумісному застосуванні цих препаратів з тіотриазоліном достовірних змін артеріального тиску не спостережено (табл. 2).

Таблиця 2
Динаміка змін артеріального тиску у щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією до та після лікування

Групи тварини	Артеріальний тиск у мм рт. ст.	
	Початок експерименту	Через 90 днів
Нормотензивні щури (контроль)	104,4 ± 5,5	108,5 ± 5,6
Щури із САГ	152 ± 5,6*	157,3 ± 5,4*
Щури із САГ, що отримували бісопролол	148 ± 6,5*	121 ± 5,3***
Щури із САГ, що отримували тіотриазолін	147 ± 6*	142 ± 5,6*
Щури із САГ, проліковані бісопрололом і тіотриазоліном	145 ± 5,3*	119 ± 6,1**
Спонтанна артеріальна гіпертензія + карведилол	172 ± 5,5*	141 ± 5,8**
Спонтанна артеріальна гіпертензія + карведилол + тіотриазолін	173 ± 5,2*	140 ± 5,3**

Примітки: * – статистично достовірна різниця, порівняно з контролем ($P < 0,05$); ** – статистично достовірна різниця, порівняно з показником на початку лікування ($P < 0,05$).

Отримані експериментальні дані впливу бісопрололу та його комбінації з тіотриазоліном на осмотичні властивості еритроцитів у щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією представлено в табл. 3. Вони свідчать про порушення функції еритроцитарних мембран у тварин з цією патологією.

Тіотриазолін й антигіпертензивні препарати (бісопролол, лізіноприл, карведилол) нормалізували осмотичні властивості мембран еритроцитів. Поєднання антигіпертензивних препаратів з тіотриазоліном відновило показники ОРЕ до контрольних величин.

При дослідженні впливу бісопрололу, карведилолу, тіотриазоліну та їх поєданого застосування на процеси вільнорадикального перекисного окислення ліпідів у крові й міокарді щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією

встановлено, що показники хемілюмінесценції плазми крові у піддослідних тварин із зазначеною патологією відрізнялися від таких у щурів лінії Вістар. Тіотриазолін, бісопролол, карведилол нормалізували процеси перекисного окислення ліпідів, комбіноване застосування названих препаратів проявляло більш виражений вплив.

Встановлено, що в міокарді щурів із САГ кардіоміоцити мають ознаки пошкодження ультраструктури різного ступеня вираженості. Це стосується скоротливого й енергетичного апаратів кардіоміоцитів, їх ядер і мітохондрій, які неупорядковано розташовуються в цитоплазмі, різняться за розмірами, набувають неправильної форми, гіпертрофовані, набряклі. Канальці саркоплазматичної сітки й Т-системи мозаїчні, головним чином, своїми розмірами: від невеликих до розширених канальців. Антигіпертензивні й метаболітні препарати сприяють певній нормалізації ультраструктури міокарда. Застосування бісопрололу, карведилолу з тіотриазоліном сприяє найбільш вираженому лікувальному ефекту на ультраструктуру міокарду.

Гістохімічні дослідження міокарду щурів із САГ показали наявність гіпертрофії серцевого м'яза, розширення судин, гіперемії міжм'язових мікросудин і потовщення стінок інтрамулярних коронарних артерій. Відзначено зміни показників енергетичного обміну, що свідчать про розвиток тканинної гіпоксії. Бісопролол, карведилол викликають позитивні зміни в гістохімічних показниках міокарда щурів із САГ. Комбіноване застосування бісопрололу й карведилолу з тіотриазоліном призводить до виразнішого покращення морфологічної структури міокарду.

Клінічними дослідженнями встановлено, що лізіноприл є активним антигіпертензивним препаратом, виявляє позитивний вплив на клінічний перебіг захворювання, добре переноситься хворими, нормалізує функціональні й морфологічні показники діяльності серця й стан гемодинаміки. При довготривалому застосуванні лізіноприл негативно не впливає на функцію печінки, нирок і вуглеводний обмін. При одночасному застосуванні лізіноприлу й тіотриазоліну гіпотензивний ефект посилюється.

Карведилол понижує артеріальний тиск у хворих з АГ, проявляє нормалізуючу дію на функціональні й морфологічні показники діяльності серця, стан периферичної гемодинаміки, виявляє позитивний вплив на клінічний перебіг захворювання, добре переноситься хворими, не викликає змін в електролітному, ліпідному, вуглеводному обміні. Сумісне застосування тіотриазоліну з карведилолом і лізіноприлом більш виражено нормалізує морфологічний і функціональний стан міокарду й функцію ендотелію у хворих з артеріальною гіпертензією.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Артеріальна гіпертензія визначає структуру інвалідизації та летальності при серцево-судинних захворюваннях у соціально значущій групі населення та є серйозною проблемою охорони здоров'я у глобальному вимірі [15]. Незважаючи на успіхи фармакотерапії артеріальної гіпертензії, досягнуті останніми роками, ця патологія залишається однією з головних проблем сучасної медицини. Це зумовлено

Стан осмотичної резистентності еритроцитів щурів із САГ за умов дії бісопрололу та його сумісного застосування з тіотриазоліном

Групи й кількість тварин		Концентрація NaCl (%)				
		0,5	0,45	0,4	0,35	0,1
		Відсоток гемолізу				
Нормотензивні щури (контроль)	10	2,6±1,1	8±2,1	36,2±5,4	74,4±4,2	100±0
Щури із САГ	10	4,7±1,9	37,5±3,4*	70,7±6,4*	100±0*	100±0
Щури із САГ, які отримували бісопролол	10	0	0	21,5±6,8**	80,3±5,0	100±0
Щури із САГ, що отримували тіотриазолін	10	4,5±2**	22,5±4,5**	52,8±5,6**	88±6**	100±0
Щури із САГ, яким вводили бісопролол і тіотриазолін	10	7,1±1,6	18,6±2,6	37±6,0	75±5	100±0

Примітки: * – статистично достовірна різниця, порівняно з контролем (P<0,05);

** – статистично достовірна різниця, порівняно з групою щурів із САГ (P<0,05).

великою поширеністю захворювання, яке має тенденцію до зростання з віком, ризиком виникнення серцево-судинних ускладнень, інфаркту міокарда, гострих порушень мозкового кровообігу, хронічної серцевої недостатності, а також розвитку хронічної ниркової недостатності, в основі яких лежать порушення метаболізму й структури органів-мішеней.

Проведеними експериментальними дослідженнями встановлено, що у щурів зі спонтанною генетичною артеріальною гіпертензією порушуються осмотичні властивості еритроцитів, відбуваються зміни в спектрі ненасичених жирних кислот, процесах вільнорадикального окислення ліпідів, а також ультраструктурі міокарда. Антигіпертензивні препарати лізиноприл, бісопролол, карведилол понижують артеріальний тиск у щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією, покращують осмотичні властивості еритроцитів, жирнокислотний склад, процеси перекисного окислення ліпідів у крові й серцевому м'язі, а також ультраструктуру міокарда. У досліджуваних дозах тіотриазолін суттєво не впливав на антигіпертензивну дію карведилолу, лізиноприлу, бісопрололу. Однак, тіотриазолін виявляв позитивний ефект на аналізовані показники, зокрема, осмотичні властивості еритроцитів, жирнокислотний склад, перекисне окислення ліпідів, електронно-мікроскопічну структуру міокарду щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією. Антигіпертензивні препарати при сумісному застосуванні з тіотриазоліном проявляли більш виражений нормалізуючий ефект на ці показники. Отримані результати експериментів підтверджено в клінічних дослідженнях з вивчення сумісного застосування лізиноприлу з тіотриазоліном, а також карведилолу з тіотриазоліном.

Вперше в наукових дослідженнях вивчено квантово-хімічні, фармакологічні й клінічні властивості тіотриазоліну. Встановлено важливу клініко-фармакологічну ефективність тіотриазоліну – моделювати активність антигіпертензивних препаратів, підвищуючи їх ефективність і безпечність.

ЛІТЕРАТУРА

1. Амосова К.М. Порівняння впливу бісопролола та карведилола на показники системного і імунного запалення та передсердний натриуретичний фактор у хворих на інфаркт міокарду з зубцем Q з фракцією викиду менше 45% / К.М. Амосова, А. Безродний, І.В. Прудкий // Укр. кард. журн. – 2008. – №3. – С. 18–24.
2. Перспективи застосування β-адренблокаторів у лікуванні помірних і тяжких форм артеріальної гіпертензії / С.О.

Андрієвська, С.В. Калинчук, В.К. Кротенко [та ін.] // Новости медицины и фармации. – 2007. – №2. – С. 1–7.

3. Артериальная гипертензия у особых категорий больных / Под ред. В.П. Коваленко, Е.П. Свищенко. – К.: МОРИОН, 2009. – 376 с.
4. Богмат Л.Ф. Эндотелиальная функция почек у подростков с первичной артериальной гипертензией / Л.Ф. Богмат, Т.В. Евдокимова // Артериальная гипертензия – 2009. – №4 – С. 26–27.
5. Георгієвський Г.В. Аналіз і стандартизація препарату «Тіотриазолін» та його лікарських форм. / Г.В. Георгієвський, О.І. Гризодуб, І.А. Мазур // Фарм. журн. – 1995. – №2. – С. 86–88.
6. Голюкова І.П. Вплив лікування карведилолом на показники функції ендотелію та системного запалення в плазмі крові у хворих зі стабільною стенокардією / І.П. Голюкова, С.І. Деяк, В.А. Слободський // Український ревматологічний журнал. – 2006. – №3. – С. 42–44.
7. Загородний М.І. Вплив карведилолу на проникність мембран еритроцитів та артеріальний тиск у щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією / М.І. Загородний // Укр. кард. журн. – 2008. – №3. – С. 60–68.
8. Загородний М.І. Таурин: квантово-фармакологічні властивості / М.І. Загородний, Т.Ю. Небесна // Лікарська справа. – 2007. – №5–6. – С. 103–107.
9. Лазебник Л.Б. Применение бета-адреноблокаторов в лечении артериальной гипертензии у больных старших возрастных групп на фоне ишемической болезни сердца / Л.Б. Лазебник, А.И. Комиссаренко // Кардиология. – 2008. – Т.44, №4. – С. 106–112.
10. Мазур І.А. Тіотриазолін / І.А. Мазур, Н.А. Волошин, І.С. Чекман. – Львов: Наутилус, 2005. – 156 с.
11. Максименко С.Ф. Влияние антиоксиданта тиотриазолина на состояние углеводно-энергетического обмена у больных с ишемическими оптикопатиями / С.Ф. Максименко, И.Ф. Беленичев, И.А. Мазур, Т.С. Михальчик // Офтальм. журн. – 1996. – №1. – С. 380–387.
12. Небесна Т.Ю. Дослідження квантово-хімічних властивостей бета-адреноблокаторів – аенололу, метопрололу, пропранололу / Т.Ю. Небесна, І.С. Чекман // Наук. вісн. нац. мед. університету ім. О.О. Богомольця. – 2006. – №4. – С. 79–86.
13. Чекман І.С. Кардиопротекторы – клинико-фармакологические аспекты / И.С. Чекман, Н.А. Горчакова, С.Б. Французова // Укр. мед. часопис. – 2003. – Т. 6, №38. – С. 18–25.
14. Чекман І.С. Методи комп'ютерних розрахунків у квантовій фармакології / І.С. Чекман, О.О. Казакова, Т.Ю. Небесна // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2008. – №1. – С. 48–57.
15. Poole-Wilson P.A. Prognostic relevance of atrial fibrillation in patients with chronic heart failure on long-term treatment with beta-blockers: results from COMET / P.A. Poole-Wilson, K. Swedberg, L. Olsson // EHJ. – 2006. – Vol. 27, №2. – P. 247.
16. Stroe A.F. Carvedilol: β-Blockade and Beyond / A.F. Stroe, M. Gheorghide // Rev. Cardiovasc. Med. – 2004. – Vol. 5, №1. – P. 118–127.