

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
факультет фармацевтичних технологій та менеджменту
кафедра фармакології та клінічної фармації**

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

**на тему: «ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ АКТОПРОТЕК-
ТОРНОЇ ДІЇ НОВОГО ПОХІДНОГО МЕТИЛКСАНТИНІВ»**

Виконав: здобувач вищої освіти групи

Фм20(4,6з)мед-01а

спеціальності: 226 Фармація, промислова
фармація

освітньої програми Фармація

Максим ФАЙДА

Керівник: доцент закладу вищої освіти
кафедри фармакології та клінічної
фармакології, к.фарм.н., доцент

Анатолій МАТВІЙЧУК

Рецензент: доцент закладу вищої освіти
кафедри технологій медичної діагностики
ХНМУ, к.мед.н., доцент

Лариса КАРАБУТ

АНОТАЦІЯ

Кваліфікаційна робота присвячена дослідженню актопротекторної дії нової сполуки в ряду ксантинів у дослідах на щурах. Загальний обсяг роботи – 40 сторінок, складається з анотації, вступу, 3 розділів, висновків, списку літератури та додатків.

Ключові слова: метилксантини, актопротектори, надзвичайна ситуація, антиоксиданти, аденозин.

ANNOTATION

The qualification work is devoted to the study of the actoprotective effect of a new compound in the xanthine series in experiments on rats. The total volume of the work is 40 pages, consisting of an abstract, an introduction, 3 chapters, conclusions, a list of references and appendices.

Key words: methylxanthines, actoprotectors, emergency situation, antioxidants, adenosine.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

ВСТУП.....	5
РОЗДІЛ 1 АНАЛІЗ ФАРМАКОЛОГІЧНИХ ПІДХОДІВ ДО ПІДВИЩЕННЯ ФІЗИЧНОЇ ПРАЦЕЗДАТНОСТІ (огляд літератури).....	8
1.1 Сучасні погляди на фармакологічну корекцію зниження працездатності організму.....	8
1.2 Актопротекторні засоби різних груп.....	9
1.3 Фармакологічна корекція порушень фізичної працездатності в екстремальних умовах.....	10
1.4 Фармакологічна характеристика похідних ксантину.....	14
Висновки до розділу 1.....	17
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	18
2.1 Характеристика досліджуваної сполуки.....	18
2.2 Характеристика методики дослідження.....	19
Висновки до розділу 2.....	20
РОЗДІЛ 3 ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА.....	21
3.1 Аналіз та обговорення отриманих результатів дослідження.....	21
3.2 Сучасні підходи до клінічного застосування актопротекторів.....	25
3.3 Перспективні напрямки використання похідних метилксантину в медицині.....	34
Висновки до розділу 3.....	38
ВИСНОВКИ.....	40
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ЛІТЕРАТУРИ.....	41
ДОДАТКИ	

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АДФ – аденозинтрифосфат;
АКТГ – адрено-кортикотропний гормон;
АМФ – аденозинмонофосфат;
АОС антиоксидантна система;
АТФ – аденозинтрифосфат;
БК – бурсинова кислота;
ГАМК – гамма-аміномасляна кислота;
ГОМК – гамма-оксимасляна кислота;
ЛДГ – лактатдегідрогеназа;
МК – метилксантини;
НС – надзвичайна ситуація;
ПВК – піровиноградна кислота;
ПОЛ – перекисне окиснення ліпідів;
ПРО – пластичні регулятори обміну;
РНК – рибонуклеїнова кислота;
СДГ – сукцинатдегідрогеназа;
ТБК-Р – похідні тіобарбітурової кислоти;
ФДЕ – фосфодіестераза;
ФКР – фосфокреатин;
цАМФ – циклічний аденозинмонофосфат;
цГМФ – циклічний гуанідинмонофосфат;
ЦНС – центральна нервова система.

ВСТУП

Актуальність теми. Актуальність пошуку та дослідження нових лікарських засобів актопротекторної дії пов'язана з потребою у вдосконаленні методів лікування та профілактики широкого спектра захворювань, що супроводжуються порушенням функціонального стану організму. Сучасний спосіб життя, що часто включає високий рівень стресу та фізичних навантажень, вимагає засобів, які покращують адаптацію організму до несприятливих умов [15].

Пошук безпечних засобів, які допомагають покращити фізичну та розумову активність, є важливим для спортсменів, людей з інтенсивним робочим графіком, а також для літніх людей, які прагнуть підтримувати активність у зрілому віці. Актопротектори відіграють значну роль у програмах реабілітації після серйозних захворювань, травм чи операцій, де потрібна стимуляція метаболічних процесів і покращення загального тону [15-16].

Сучасна наука дозволяє глибше вивчати механізми дії актопротекторів на клітинному та молекулярному рівнях, що дає можливість створювати більш ефективні препарати з мінімальними побічними ефектами. Розробка нових препаратів актопротекторної дії може мати значний економічний вплив, сприяючи розвитку фармацевтичної галузі, зокрема в Україні, яка має великий потенціал у створенні інноваційних лікарських засобів [13, 14, 17, 18].

Таким чином, дослідження актопротекторів важливе як для клінічної медицини, так і для фундаментальних наукових досліджень, адже воно спрямоване на підвищення якості життя, працездатності та адаптації до сучасних викликів.

Похідні ксантину є важливою групою біологічно активних сполук, які виявляють широкий спектр фармакологічних ефектів, зокрема актопротекторну активність. Їх дія базується на здатності покращувати

енергетичні процеси в організмі, посилювати адаптаційні можливості та стимулювати фізичну та психічну працездатність [21].

Основними представниками цієї групи є кофеїн, а також теофілін і теобромін. Ці сполуки природно зустрічаються в рослинних джерелах, таких як кава, чай і какао.

Механізми дії, що забезпечують актопротекторний ефект полягають в інгібуванні фосфодіестерази (ФДЕ): Похідні ксантину пригнічують фермент ФДЕ, що призводить до накопичення циклічного аденозинмонофосфату (цАМФ) у клітинах. Це сприяє підвищенню енергетичного обміну та адаптаційних можливостей організму. Наступний механізм – антагонізм до аденозинових рецепторів: Взаємодія з аденозиновими рецепторами сприяє стимуляції ЦНС, зменшенню втоми та покращенню когнітивної функції. Крім того, метилксантини підвищують кровотік у тканинах, що забезпечує краще постачання кисню та поживних речовин, особливо за умов гіпоксії. Метилксантини мають також антиоксидантну дію: захищають клітини від оксидативного стресу, що є важливим при високих фізичних та психоемоційних навантаженнях.

Таким чином, похідні ксантину є перспективним класом сполук для отримання на їх основі нових актопротекторних засобів.

Тому **метою** даної кваліфікаційної роботи стало експериментальне обґрунтування доцільності пошуку нових актопротекторних засобів, серед похідних метилксантину.

Завдання дослідження

1. Вивчити літературні дані щодо фармакологічної активності похідних ксантину та їх застосування в медицині.
2. Проаналізувати основні аспекти застосування та асортимент актопротекторних препаратів.
3. Дослідити вплив нового похідного метилксантинів на фізичну витривалість щурів за тривалістю плавання тварин у басейні з вантажем.
4. Зробити висновки щодо можливості створення на основі

досліджуваної сполуки нового перспективного актопротекторного засобу.

Об'єкт дослідження – фармакологічна корекція стресу та гіпоксії в експериментах на щурах.

Предмет дослідження – актопротекторна активність нового похідного метилксантинів.

Методи дослідження: фармакологічний, аналітичний, статистичний.

Практичне значення отриманих результатів: на підставі проведених досліджень поглиблені знання про фармакологічну активність нового похідного 7,8-дизаміщених теофіліну, що дозволяє проводити цілеспрямований пошук сполук, що впливають на метаболізм кисню. Отримані результати доводять перспективність подальшого вивчення актопротекторної дії досліджуваної сполуки.

Елементи наукових досліджень: в роботі вперше теоретично обґрунтовано доцільність пошуку потенційних препаратів з актопротекторною дією серед вперше синтезованих похідних метилксантину.

Апробація результатів дослідження і публікації: основні матеріали і положення кваліфікаційної роботи представлені на V Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю Youth Pharmacy Science (Харків, 10-11 грудня 2024 р.), за матеріалами роботи опубліковано тези доповідей.

Структура та обсяг кваліфікаційної роботи: робота складається зі вступу, основної частини (огляд літератури, методи дослідження, експериментальної частини), висновків, списку використаних джерел та містить 40 сторінок, 6 рисунків, 2 таблиць, 31 посилання на джерела літератури та додатки.

РОЗДІЛ 1

АНАЛІЗ ФАРМАКОЛОГІЧНИХ ПІДХОДІВ ДО ПІДВИЩЕННЯ ФІЗИЧНОЇ ПРАЦЕЗДАТНОСТІ (огляд літератури)

1.1 Сучасні погляди на фармакологічну корекцію зниження працездатності організму

На сьогодні проблема підвищення резистентності організму, а також працездатності (фізичної, психічної), в умовах екстремальних фізичних та психоемоційних навантажень, залишається надзвичайно актуальною [31]. Поступово фармакологічні лікарські засоби стали широко використовуватися здоровою людиною для підвищення стійкості у тяжких життєвих ситуаціях та екстремальних умовах. Особливо широкого поширення це набуло в Україні у зв'язку з військовою агресією росії. Крім цього, дуже часто дії дезадаптуючих факторів схильні особи небезпечних професій – ліквідатори аварій НС, льотчики, водолази, підводники тощо. Враховуючи цей факт, організму часто доводиться працювати «до межі», що, зрештою, відбивається на його психофізичному стані. При цьому варто відзначити, що травми та поранення, які виникають, зачіпають не тільки кістково-м'язовий апарат, а й нервову систему [20, 23, 26].

Все вищевикладене створює необхідність пошуку та впровадження додаткових засобів підвищення стійкості та опірності організму в екстремальних умовах, попередження перенапруги та нервових зривів, прискорення відновлення та підвищення працездатності. Іншими словами, постає питання цілеспрямованого пошуку речовин, що володіють актопротекторним видом активності, з можливим їх застосуванням у різних напрямках медицини: екстремальної, військової, авіаційної.

На сьогоднішній день існує безліч груп препаратів, що мають поліфункціональний механізм дії та які стосуються різних фармакотерапевтичних груп: антигіпоксанти, ноотропи, антиоксиданти,

біогенні стимулятори, адаптогени тощо. Але особливий інтерес останнім часом представляє відносно новий фармакологічний клас, який отримав назву «актопротектори» [23]. Однак дана фармакотерапевтична група вивчена недостатньо і представлена обмеженою кількістю лікарських засобів.

Враховуючи вищевикладене, доцільним є пошук фармакологічних засобів з мультитаргетним механізмом дії, зокрема, природного походження, перевагою яких є: великий спектр біологічно активних речовин; низька токсичність; наявність кількох видів фармакологічної активності; швидке наростання фармакологічний ефект.

Природні препарати рослинного походження, що мають адаптогенні властивості, широко застосовуються в даний час для підвищення адаптаційно-компенсаторних механізмів людини, яка зазнає впливу несприятливих умов. Це викликано їх широким спектром терапевтичного впливу, відсутністю фізіологічної або психологічної залежності, побічних ефектів при багаторазовому використанні. Встановлено, що терапевтичний ефект адаптогенів проявляється, перш за все, на тлі стомлення. Інтенсивне фізичне навантаження є одним із стресорних факторів, що призводять до зниження неспецифічної резистентності організму, при якій значно збільшується споживання кисню організмом з наступним активацією перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) та зниженням ефективності ендогенної антиоксидантної системи (АОС). Прийом рослинних засобів збільшує опірність організму до несприятливих умов [15].

1.2 Актопротекторні засоби різних груп

Одним з необхідних етапів пошуку ефективних шляхів боротьби зі стресом є розробка методів профілактики стресогенних ушкоджень [22, 28-30]. На сьогоднішній день перспективним є створення та вивчення лікарських препаратів на основі регуляторних пептидів, оскільки

олігопептиди є готову базу сполук, найбільш оптимальних для регуляції багатьох фізіологічних систем організму і, найголовніше, практично позбавлених побічних ефектів. Функціональний профіль одного з активно досліджуваних класів пептидних регуляторів, охоплює широкий спектр фізіологічних активностей. Представники цієї групи, а також їх фрагменти впливають на поведінку людини та тварин, крім того, покращують навчання, впливаючи на сприйняття навколишньої обстановки. Створений на основі адрено-кортикотропного гормону семакс (АКТГ4-7РГР) є представником нової синтетичної пептидної інженерії, практично позбавленим гормонального ефекту і повністю зберігає нейротропну активність АКТГ. Даний препарат довів свою високу ефективність у порівнянні з ноотропами, вазо активними та нейрометаболічними препаратами при інтенсивній терапії гострого періоду порушень мозкового кровообігу, черепно-мозкових травм, гострих та хронічних алкогольних енцефалопатій, у терапії ранніх стадій атрофічних деменцій. Наявність стреспротекторної дії дозволяє використовувати його з метою фармакологічної регуляції процесів адаптації до різних стресогенних факторів. Семакс виявляє нейропротекторні властивості та сприяє стабільності мітохондрій в умовах стресу, спричиненого порушенням регуляції потоку іонів кальцію, пригнічує синтез оксиду азоту, що покращує трофічне забезпечення головного мозку, ефективно захищає нервову систему від впливів різної природи [28-30].

1.3 Фармакологічна корекція порушень фізичної працездатності в екстремальних умовах

Робота в екстремальних умовах потребує мобілізації всіх фізичних та психоемоційних резервів організму. Зниження працездатності може бути викликано різними факторами: висока чи низька температура навколишнього середовища, стрес, нестача кисню та ін. виснажують енергетичний потенціал та захисні сили організму, що призводить до швидкого настання втоми.

Аналіз літературних джерел щодо проблеми підвищення фізичної працездатності за допомогою фармакологічних засобів у військовій та екстремальній медицині дозволив виділити п'ять принципових підходів до вирішення цієї проблеми:

1. Підвищення працездатності як негайна мобілізація функціональних резервів організму, що забезпечується застосуванням психомоторних стимуляторів центральної дії.

2. Підвищення працездатності як корекція переносимості екстремальних впливів, для чого застосовуються препарати з групи ноотропів, актопротекторів, антигіпоксантив.

3. Підвищення працездатності як корекція механізмів стомлення та зниження фізичної працездатності, рекомендується застосування попередників медіаторів ЦНС.

4. Підвищення працездатності як адаптація до фізичних навантажень анаболічні та статеві стероїди, соматотропний гормон.

5. Підвищення працездатності як припинення дії внутрішніх чинників, що сприяють її зниженню – ентеросорбенти, жовчогінні, діуретичні та лімфодинамічні засоби та відновлення неспецифічної резистентності організму з використанням вітамінів, еубіотиків, адаптогенів.

Перший і другий підхід реалізується у практиці військової та екстремальної медицини (робота рятувальників в осередку катастрофи без можливості повноцінної заміни та відпочинку).

У принциповому плані зазначені підходи до підвищення працездатності, незважаючи на те, що вони реалізують в організмі різні стратегії, не є взаємовиключними.

Важливим є також те, що представники деяких фармакологічних класів можуть одночасно надавати свою дію за всіма чотирма напрямками.

Так, актопротектори – похідні бензімідазолу (бемітіл, томерзол, метапрот) та аміноадамантани (ладастен, бромантан) та класичні природні адаптогени у своєму комплексному механізмі дії виявляють

психостимулюючу (перший підхід), антиастенічну, антиоксидантну, імуностимулюючу та стреслімітуючу дію (механізми другого підходу), тонізують ЦНС, активізують альтернативні шляхи енергопродукції, активують гліюконеогенез та детоксикуючу функцію печінки (механізми третього підходу), активізують механізми адаптивного та репаративного протеїнсинтезу та «швидкість читання» генетичної інформації (механізми четвертого підходу).

Останнім часом виділяють новий фармакологічний клас, який отримав назва «актопротектори», головною властивістю яких є здатність зберігати фізичну працездатність у звичайних та ускладнених умовах [14, 17, 23]. Характерною особливістю сполук цього класу є відсутність звикання, ефекту негативної післядії, низька токсичність. До актопротекторів відносять препарати з широким спектром фармакологічної дії, які тим чи іншим чином змінюють перебіг біохімічних процесів в організмі, що призводять до підвищення енергоресурсів та економного їх витрачання при виконанні фізичної навантаження.

Актопротектори відносять до метаболічних лікарських засобів невичерпного типу дії, які можуть мати також більшу або меншу ступеня та антигіпоксичною активністю [28, 29]. Препарати відрізняються від антигіпоксантів тим, що первинно (безпосередньо) стимулюють синтез білків та підвищують працездатність. Крім того, вони мають антигіпоксичну дію при гіпоксичних станах, що розвиваються внаслідок зниженої здатності мітохондрій окислювати субстрати при підвищених фізичних навантаженнях, а не при гіпоксичних станах іншої етіології.

До актопротекторів відносять:

- 1 – специфічні актопротектори – похідні імідазолу та адамантану;
- 2 – синтетичні метаболічні препарати з енергійним типом дії;
- 3 – вітамінні препарати групи В, С, Р, Е (монопрепарати та комплексні сполуки);
- 4 – препарати природного походження (тваринного, рослинного,

мікробного).

Класичними представниками специфічних актопротекторів є бемитил (похідне імідазолу) та бромантан (похідне адамантану). Похідні імідазолу за хімічною структурою подібні до пуринових основ [15]. Тому, впливаючи на геном клітини, вони стимулюють нуклеїновий обмін, посилюючи синтез насамперед РНК та білків-ферментів, особливо ферментів гліюконеогенезу та окисного фосфорилювання. Препарати стимулюють анаеробну енергопродукцію, утворення АТФ. При надмірному фізичному навантаженні похідні імідазолу сприяють утилізації молочної кислоти, що знижує працездатність. При цьому відбувається нейтралізація та виведення не лише лактату, але й азотистих продуктів розпаду (аміаку та інших.). Препарати мають не тільки актопротекторний і антигіпоксичний ефект, але також володіють незначною ноотропною, антиоксидантною, імуномодулюючою, репаративною дією.

Похідне аміноадамантану – бромантан, що володіє поєднаними стимулюючим та анксіолітичним ефектами, підвищує фізичну та психічну працездатність, сповільнює розвиток процесів втоми, прискорює відновлення звичайних та ускладнених гіпоксією та гіпертермією умовах, сприяє поліпшенню мнестичних процесів, навчання; покращує координацію рухів, підвищує температуру тіла, має нейропсихоактивуючу дію (тому його іноді відносять до психомоторних стимуляторів), має імуномодулюючу активність. Встановлено позитивний вплив бромантану на показники психофізіологічного стану – обсяг та стійкість уваги, складну сенсомоторну реакцію. В основі механізму дії бромантану лежить здатність підвищувати активність підкіркових центрів ЦНС (ядер гіпоталамуса, ретикулярних ядер, гіпокампу). Препарат реалізує активуючі властивості через дофамінергічну систему. Передбачають також наявність центральних серотонінблокуючих ефектів. Певну роль у реалізації фармакологічної дії бромантану грають його антирадикальні та мембранопротекторні властивості. Актопротекторна дія бромантану посилюється при його сумісному застосуванні з бемитилом. Дані

препарати знаходять застосування з метою підвищення фізичної працездатності, концентрації уваги, прискорення відновлення у звичайних та ускладнених умовах довкілля (гіпертермія, гіпоксія) та діяльності (фізична та нервово-психічна втома), у працюючих та в інших осіб, здійснюють свою професійну діяльність в умовах емоційного стресу. Вони використовувалися для збільшення працездатності рятувальників, що беруть участь у ліквідації наслідків надзвичайних подій [23].

1.4 Фармакологічна характеристика похідних ксантину

Сьогодні на фармацевтичному ринку є велика кількість лікарських препаратів – похідних гетероциклічних органічних сполук. Особливий інтерес викликають сполуки, що містять у своїй структурі піримідинове кільце, адже вони характеризуються широкою фармакологічною активністю та відносною безпекою. Одним з них є ксантин, що відноситься до групи пуринів.

Аналізуючи основні лікарські препарати цієї групи можна дійти висновку, що похідні ксантину мають різнобічну фармакологічну дію. Встановлено, що вони забезпечують психостимулювальну, бронхорозширювальну, вазодилатуючу, кардіотонічну та інші види активності [7, 24, 25, 27].

Найбільш відомим представником ксантинових похідних є кофеїн, що чинить психостимулювальну дію, що призводить до посилення процесів збудження в корі головного мозку з подальшим підвищенням розумової та фізичної працездатності [12] (Рис. 1.1).

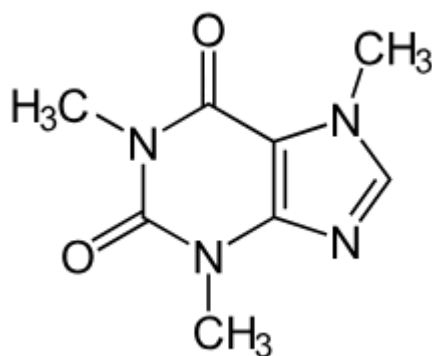


Рис. 1.1 Хімічна формула кофеїну

Кофеїн стимулює судинний і дихальний центри, внаслідок чого відзначається почастішання та поглиблення дихання, збільшення частоти серцевих скорочень та підвищення артеріального тиску, посилення діурезу та глікогенолізу з розвитком гіперглікемії [12].

Похідне ксантину інозин відноситься до групи метаболічних препаратів, надає антигіпоксичну та антиаритмічну дію, за рахунок підвищення енергетичного балансу міокарду та поліпшення коронарного кровообігу (Рис. 1.2). Інозин активує метаболізм піровиноградної кислоти, що забезпечує нормалізацію тканинного дихання. Поряд із цим інозин знижує агрегацію тромбоцитів та активує регенерацію.

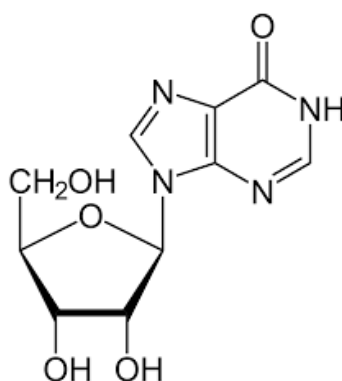


Рис. 1.2 Хімічна формула інозину

Похідним ксантину є і амінофілін, що складається з теофіліну та етилендіаміну в співвідношенні 8:2 (Рис. 1.3). Основною фармакологічною дією даного препарату є бронходилатація, що забезпечується прямим впливом на гладку мускулатуру бронхів і кровоносних судин легень.

Механізм зазначеної дії полягає у пригніченні активності фосфодіестерази, що сприяє підвищенню внутрішньоклітинної концентрації цАМФ [9].

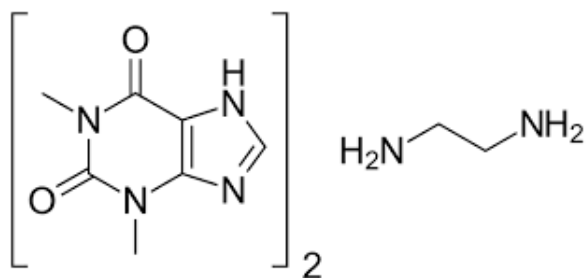


Рис. 1.3 Хімічна формула амінофіліну

Встановлено, що амінофілін має імунотропну дію, яка полягає у збільшенні числа та активності Т-супресорів. Дане похідне ксантину здатне впливати на згортальну систему шляхом зниження агрегації тромбоцитів.

Застосування похідного ксантину пентоксифіліну сприяє поліпшенню мікроциркуляції, зменшенню в'язкості крові, а також викликає дезагрегацію тромбоцитів, підвищує еластичність еритроцитів та збільшує концентрацію кисню в тканинах [9] (Рис. 1.4).

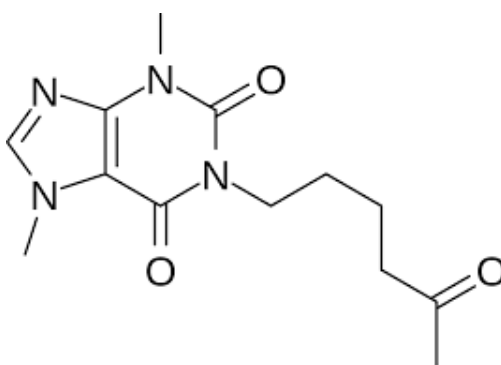


Рис. 1.4 Хімічна формула пентоксифіліну

До ефектів цього препарату відносяться і те, що розширюючи коронарні артерії та судини легень, він збільшує доставку кисню до міокарда та покращує оксигенацію крові.

В даний час продовжуються пошук і детальні дослідження фармакологічної активності нових похідних ксантину. Встановлено, що нові сполуки з загальною формулою 8-заміщених 1-алкіл-3-метил-7-(1-

оксотіетаніл-3) ксантинів чинять виразну антиагрегантну і дезагрегаційну дію, а сполуки, що містять тіетановий цикл, забезпечують антидепресивну активність [4, 8]. Дослідженнями показано, що тіетанвмісні ксантини можуть застосовуватися як коректори системи гемостазу крові. Антиоксидантна активність встановлена у солей 2-[(1-ізо-бутил-3-метил-7-(тіетаніл-3) ксантин-8-іл)тіо]-оцтової кислоти [3]. Доведено, що сполука діоксипропіл-3-метил-7-алкіл-8-морфоліноксантин чинить виразну антиексудативну, аналгетичну та протизапальну дію. Похідне 1,3-диметил-8-(2-гідроксипропіл-1)тіоксантину чинить міотропну, спазмолітичну та бронхолітичну активність [5, 6]. Нове похідне 1- і 7-[ω-(бензгідріл-4-піперазиніл-1)алкіл]-3-алкілксантину чинить антигістамінну та антиалергічну дію [9].

Таким чином, похідні ксантину виявляють різнобічну фармакологічну активність, є безпечними і застосовуються в лікуванні широкого спектру захворювань дихальної, серцево-судинної, нервової та інших систем. Беручи до уваги результати наукових досліджень у галузі синтезу нових сполук, похідні ксантину можуть бути використані в як основа для створення ефективних лікарських препаратів з різною фармакологічною спрямованістю дії.

Висновки до розділу 1

Аналіз літературних даних демонструє актуальність розробки нових актопротекторних засобів для корекції метаболічних порушень різного генезу. Похідні ксантину чинять широкий спектр фармакологічної дії та є перспективною групою хімічних речовин для розробки на їх основі нових препаратів з актопротекторною активністю.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Характеристика досліджуваної сполуки

Як об'єкт дослідження обрано нову сполуку в ряду 7,8-дизаміщених похідних теофіліну (Рис. 2.1) під шифром γ -2797 (7-*n*-метилбензил-8-(*a*-метил)-*n*-метоксибензиліденгідразинотеофілін). Дана речовина синтезована на кафедрі біологічної хімії та лабораторної діагностики Запорізького державного медичного університету [24].

Сполука є білим сипучим кристалічним порошком, без запаху, розчинна у органічних розчинниках та важко розчинна у воді. Вона стабільна при зберіганні, не гігроскопічна. Досліджувану сполуку вводили лабораторним тваринам внутрішньошлунково у вигляді тонкодисперсної водної суспензії, стабілізованої твіном-80.

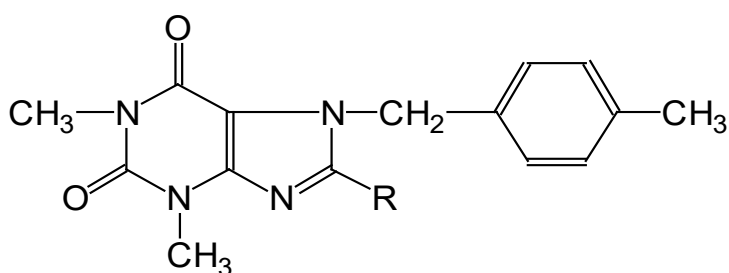


Рис. 2.1 Структурна формула 7-п-метилбензил-8-заміщених теофіліну

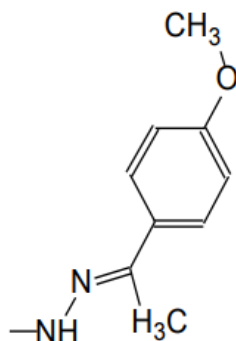


Рис. 2.2. Метил-п-метоксибензиліденгідразиновий радикал в структурі досліджуваної сполуки γ -2797

2.2 Характеристика методики дослідження

Експерименти проведені на 24 щурах лінії Wistar обох статей масою 180-200 г. Загальну фізичну витривалість визначали загальноприйнятим методом тривалості плавання тварин у басейні з вантажем, що становить 10 % від маси тіла (методика Порсолта) [19]. Тваринам дослідної групи внутрішньошлунково вводили розчин досліджуваної речовини у дозі 45 мг/кг ($1/100 LD_{50}$, визначеної у попередніх дослідженнях [24]) протягом 7 днів (1 раз на добу за 30 хвилин до годування). Тварини контрольної групи отримували еквівалентний об'єм дистильованої води. Через 7 діб від початку введення досліджуваної сполуки та препарату порівняння визначали загальну фізичну витривалість шляхом плавання тварин до повної стомленості, критерієм якого служило 10-ти секундне занурення тварини під воду. В якості препарату порівняння було використано таблетки рибоксину в дозі 100 мг/кг (доза у перерахунку за Ю. Р. Риболовцевим з використанням коефіцієнта видової чутливості) [24].

Після чого у сироватці крові тварин визначали активність процесів вільнорадикального окиснення за вмістом ТБК-реактивів (ТБК-Р) та активністю каталази (КТ) [24].

З метою виявлення механізмів стійкості до інтенсивних фізичних навантажень у зразку гомогенату скелетного м'яза щурів визначали вміст АТФ, молочної кислоти (МК), піровиноградної кислоти (ПВК) з розрахунком окисно-відновного потенціалу відношенню лактатат/піруват; у зразку гомогенату печінки – глікоген [1].

Статистичну обробку отриманих даних проводили з використанням критерію Стюдента.

Під час проведення експериментів тварин утримували у віварії ЦНДЛ НФаУ, яка атестована МОЗ України на проведення вимірювань у сфері охорони здоров'я. Дослідження виконано відповідно до вимог Європейської конвенції про охорону хребетних тварин, які використовуються в

експериментальних та інших наукових цілях (Страсбург, 1986 р., зі змінами 1998 р.), Закону України № 3446-IV від 21.02.2006 р. «Про захист тварин від жорстокого поводження» (Zakon Ukrainy № 3447-IV від 21.02.2006) та Директива Європейського Союзу 2010/63 ЄС «Про захист тварин, які використовуються в наукових цілях», 2010 [2]. Під час проведення досліджень тварини перебували у віварії з контрольованим температурним режимом та відносною вологістю, на дванадцятигодинному циклі день/ніч, з вільним доступом до води та їжі.

Висновки до розділу 2

У розділі представлено опис матеріалів дослідження, а саме характеристику досліджуваної сполуки та методів: докладно описано методику проведення вивчення актопротекторної дії досліджуваної сполуки на щурах.

РОЗДІЛ 3

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

3.1. Аналіз та обговорення отриманих результатів дослідження

Як свідчать дані, наведені у таблиці 3.1, превентивне багаторазове введення сполуки γ -2797 чинить виразну актопротекторну дію, про що свідчить підвищення загальної фізичної працездатності тварин дослідної групи: тривалість плавання збільшилася на 58% порівняно з даними тварин контрольної групи. Тварини з групи, якій в аналогічному режимі вводили препарат порівняння рибоксин.

Таблиця 3.1

Вплив нового похідного ксантинів на загальну фізичну витривалість та показники інтенсивності процесів ПОЛ та АОС організму білих щурів на тлі інтенсивного фізичного навантаження

Показники	Групи тварин			
	група 0 ІК (n=6)	група I ПК (n=6)	група II γ -2797 45 мг/кг (n=6)	група III рибоксин 100 мг/кг (n=6)
Тривалість плавання, хв	—	6,8±1,92	10,9±1,54*	11,2±1,57*
ТБК-Р, мкмоль/г	0,60±0,11	0,88±0,12 [#]	0,31±0,05*	0,34±0,10*
Активність каталази, мкмоль/(хв*100мг)	22,82±1,45	19,07±0,97 [#]	17,23±1,62*	16,98±1,29*

Примітка:

1. [#] – відмінності статистично значущі щодо інтактного контролю, $p < 0,05$;
2. * – відмінності статистично значущі щодо групи I, $p < 0,05$;

3. ІК – інтактні тварини;
4. ПК – група, яка отримувала дистильовану воду.

У тварин на тлі максимального фізичного навантаження відзначається суттєве підвищення рівня ТБК-Р у крові, а також зниження активності каталази сироватки крові, що свідчить про індукції процесів перекисного окислення ліпідів і пригніченні активності ендогенної антиокисної системи організму в результаті плавання до повної втоми (див. табл. 3.1). На тлі превентивного введення досліджуваного засобу відзначаються менш виражені зміни у показниках вільнорадикального окислення та параметрів антиокислювальної системи. Так, концентрація ТБК-Р у сироватці крові тварин дослідної групи була на 9% менше порівняно з аналогічними показниками щурів контрольної групи. Поряд з цим, на тлі введення випробуваного засобу сироватці крові тварин дослідної групи відзначалося підвищення активності каталази на 25% порівняно з контролем, що свідчить про активації антиокислювальної системи (див. табл. 3.1).

Фізична активність супроводжується витратою енергії і призводить до зменшення концентрації АТФ та збільшення рівня молочної та піріноградної кислот у скелетних м'язах, що впливає на інтенсивність фізичної працездатності. У нашому дослідженні у групі контролю спостерігається зменшення АТФ на 50 % ($p < 0,05$) та збільшення молочної та піровиноградної кислот у 2,4 ($p < 0,05$) і 1,3 ($p < 0,05$) рази відповідно щодо інтактних тварин. Відношення лактат/піруват також зросла на 1,8 ($p < 0,05$) рази. Дані показники обмежують інтенсивність фізичних навантажень. Посилена фізична робота також призводить до зниження вуглеводних запасів, що виявилось у зменшенні вмісту глікогену в печінці на 43% ($p < 0,05$) (табл. 3.2).

У дослідній групі багаторазове застосування сполуки γ -2797 призвело до збільшення фізичної витривалості щурів внаслідок активації ресинтезу АТФ. Вміст АТФ у скелетному м'язі був на 30 % вище порівняно з тваринами контрольної групи. Також зазначалося зниження вмісту молочної та

піровиноградної кислот в 1,7 і 1,3 рази відповідно, що супроводжувалось зменшенням співвідношення МК/ПВК у середньому на 1,4 рази. За рахунок збільшення запасів глікогену в печінці при застосуванні γ -2797 на 20% порівняно з контрольною групою. Референтний препарат рибоксин чинив односпрямовану дію з досліджуваною сполукою (див. табл. 3.2).

Таблиця 3.2

Вплив нового похідного ксантинів на біохімічні показники білих щурів на фоні інтенсивного фізичного навантаження

Показники	Групи тварин			
	група 0 ІК (n=6)	група I ПК (n=6)	група II γ -2797 (n=6)	група III рибоксин (n=6)
МК, мкмоль/г	2,1 $\pm$ 0,17	5,0 $\pm$ 0,31 [#]	2,9 $\pm$ 0,25*	3,1 $\pm$ 0,29*□
ПВК, мкмоль/г	0,50 $\pm$ 0,051	0,67 $\pm$ 0,049 [#]	0,53 $\pm$ 0,041*	0,52 $\pm$ 0,048*
Лактат/піруват	4,2 $\pm$ 0,15	7,5 $\pm$ 0,25 [#]	5,5 $\pm$ 0,24*	5,9 $\pm$ 0,28*
Глікоген, мг %	5717 $\pm$ 133,3	4002 $\pm$ 54,46 [#]	4829 $\pm$ 132,32*	4767 $\pm$ 27,31*□
АТФ у скелетному м'язі, мкмоль/г	4,52 $\pm$ 0,13	3,0 $\pm$ 0,15 [#]	3,9 $\pm$ 0,36*	3,81 $\pm$ 0,22*

Примітка:

1. [#] – відмінності статистично значущі щодо інтактного контролю, $p < 0,05$;
2. * – відмінності статистично значущі щодо групи I, $p < 0,05$;
3. ІК – інтактні тварини;
4. ПК – група, яка отримувала дистильовану воду.

На підставі вищезазначених даних актопротекторна активність нової сполуки γ -2797 пов'язана зі збільшенням ресинтезу АТФ в м'язах, що активно працюють, за рахунок переходу з гліколітичного шляху обміну речовин на більш вигідний шлях окисного фосфорилювання при ІФН. Для забезпечення

достатніх резервів субстратів окислення при застосуванні γ -2797 спостерігалось підвищення рівня глікогену у печінці.

При тяжкій фізичній роботі відзначалось зменшення метаболічного ацидозу за рахунок зниження рівня молочної кислоти та співвідношення МК/ПВК в інтенсивно працюючій скелетній мускулатурі.

Курсове профілактичне введення щурам нової сполуки γ -2797 дозою 45 мг/кг дозволяє нормалізувати рівновагу прооксидантної та антиоксидантної систем організму.

Тест Порсолта довів свою ефективність як пошук антидепресантів та актопротекторів та успішно застосовується для оцінки депресії як такої, з фундаментального погляду. Дослідження показали, що стрес, що викликається плаванням з додатковим навантаженням в установці, розробленій Р. Д. Порсолтом, не є сильним і тварини щодо нього добре адаптуються. Беручи до уваги ті обставини, що ми використовуємо цю методику у м'якій модифікації, вважаємо рівень стресу тварин у цьому експерименті впливає на підсумковий результат, що також підтверджує і стабільно низький рівень іммобільності у контрольній групі. У Тесті Порсолта, хоч і здається на перший погляд, що є один основний показник – пасивне плавання, саме детальний розгляд кожного з можливих типів поведінки в даній установці дозволить найбільш повно та точно зрозуміти одержані результати. Така практика вже застосовується в інших роботах, де реєструється велика кількість показників. Ми підтримуємо ініціативу деяких дослідників подібним комплексним чином оцінювати та результати тесту Порсолта.

Отже, в результаті проведеного дослідження встановлено, що нова сполука в ряду 7,8-дизаміщених похідних метилксантинів γ -2797 при курсовому введенні в експериментально-терапевтичній дозі чинить виразну актопротекторну дію, зумовлену активацією енергетичного обміну та зниженням вираженості окислювального стресу при інтенсивному фізичному навантаженні.

3.2 Сучасні підходи до клінічного застосування актопротекторів

Клінічне застосування актопротекторів визначається не лише уявленнями про спрямування основної дії таких лікарських засобів, а й їх доступністю для практичних лікарів, що формується науковими розробками та промисловим виробництвом таких препаратів.

Перше місце за швидкістю впливу на тлі розвиненої картини тканинної гіпоксії займають субстратні антигіпоксанти. Першими з них можна вважати амінокислоти – глютамінову, аспарагінову, цистеїн та їх солі. Механізм захисної дії амінокислот при гіпоксії не з'ясований, хоча рядом досліджень доведена активація ними процесів окисного фосфорилування, що дуже важливо для лікування хворих, у яких органна гіпоксія визначає певною мірою розвиток ендогенної інтоксикації. Тим не менш, широкому впровадженню цих засобів у програми невідкладної терапії гіпоксичних станів може перешкоджати можлива нейротоксична дія глютамінової та цистеїнової кислот.

Спроби широкого застосування препаратів екзогенної АТФ виявилися безуспішними, хоча в деяких ситуаціях, наприклад, при тяжких нападах суправентрикулярних тахікардій внутрішньовенне введення препаратів АТФ у великих дозах демонструє разючий ефект. Відомий ривок у лікуванні органних гіпоксичних уражень розпочався після впровадження у клінічну практику препаратів екзогенного фосфокреатину (ФКР).

Як відомо, фізіологічною функцією ФКР вважається забезпечення внутрішньоклітинного транспорту енергії в кардіоміocyтах і клітинах скелетної мускулатури, мозку та деяких специфічних клітинах, таких як сітківка ока та сперматозоїди. ФКР, який міститься у нормальних кардіоміocyтах у високій концентрації, слід розглядати як один із природних факторів стабілізації клітинних мембран. Зникнення його з кардіоміocyтів при ішемії може бути одним із факторів дестабілізації та пошкодження їх мембран. На підставі значних за обсягом та різнобічних експериментальних

досліджень було показано, що екзогенний ФКР, що вводиться в кров у великих дозах, істотно впливає на енергетику, структурну цілісність мембран ішемічних кардіоміоцитів та їх скорочувальну функцію. Вважається, що механізм захисної дії екзогенного ФКР складний і складається принаймні з 3-х клітинних компонентів та одного позаклітинного: проникнення ФКР всередину клітини та його безпосередня участь у підтримці локальних клітинних пулів АТФ, яка є інгібітором деградації міокардіальних аденілнуклеотидів.

Таким чином, на тлі дії екзогенного ФКР відбувається зменшення функціональних проявів ішемії міокарда, аритмогенної активності ішемічного вогнища, надмірної активації ПОЛ. Промисловий препарат фосфокреатиніну Неотон (Alfa Schipparelli Wassermann) застосовується у невідкладній кардіології у можливо ранні терміни після появи перших симптомів гострого інфаркту міокарда.

Нещодавно з'явилися роботи з використання як субстратного антигіпоксанту – солей бурштинової кислоти, під впливом яких значно зменшується або повністю компенсується постгіпоксичний метаболічний ацидоз різного походження. Такий ефект пов'язують насамперед із енергогенеруючим впливом сукцинату. Результатом є збільшення синтезу АТФ, гальмування гліколізу та посилення глюконеогенезу.

Окислення сукцинату є необхідною умовою каталітичної дії будь-якої з карбонових кислот як ендогенних субстратів, наприклад малату або фумарату, на засвоєння тканинами кисню.

Виявилося, що сукцинат є стимулятором синтезу відновлювальних факторів у клітині. Виявлено феномен швидкого окислення сукцинату у клітинній цитоплазмі за участю ферменту сукцинатдегідрогенази (СДГ), який супроводжується відновленням пулу динуклеотидів. Зазначений при внесенні у внутрішнє середовище надлишку бурштинової кислоти (БК) він отримав назву – монополізація сукцинатом дихального ланцюга окислення. Біологічне значення цього явища полягає у швидкому ресинтезі клітинами

АТФ та підвищенні їх антиоксидантної активності.

Крім того, БК – сукцинат позитивно впливають на оксигенацію внутрішньоклітинного середовища, стабілізують структуру та функцію мітохондрій, є індуктором синтезу деяких білків, впливає на іонний обмін у клітині. Переваги сукцинату у швидкості окислення над іншими субстратами клітинного дихання найбільше виражено в умовах тканинної гіпоксії, коли НАД-залежний транспорт електронів у дихальному ланцюгу гальмується, а активність СДГ та продукція ендогенного сукцинату зростає. Так, в умовах стресу та гіпоксії органів і тканин утворення БК можливе у реакції окисного дезамінування α -кетоглутарової кислоти в печінці. У нервовій тканині функціонує так званий γ -амінобутиратний шунт (цикл Робертса), в ході якого БК утворюється з γ -аміномасляної кислоти (ГАМК) через проміжну стадію бурштинового альдегіду.

Таким чином, екзогенний сукцинат має позитивно впливати на оксигенацію внутрішньоклітинного середовища, стабілізувати структуру та функціональну активність мітохондрій, є індуктором синтезу білків, впливає на електролітний обмін на рівні клітини. Перевага екзогенного сукцинату у швидкості окислення перед іншими субстратами тканинного дихання особливо виражені в умовах гіпоксії, коли НАД-залежний транспорт електронів у дихальному клітинному ланцюзі гальмується, а активність СДГ зростає. Крім того, протиішемічний ефект екзогенної БК пов'язаний не тільки з активацією сукцинатдегідрогеназного окислення, але і з відновленням активності ключового ферменту окисно-відновної активності мітохондрій – цитохромоксидази.

Доклінічні дослідження показали наявність у БК біологічної активності з унікальним поєднанням проявів: по відношенню до здорового організму сукцинати виступають у ролі адаптогенів та актопротекторів, а за наявності патологічних розладів виявляють нетипово високий терапевтичний ефект. Звідси перспективне лікувальне застосування сукцинатів при гострій та хронічній ІХС, ендокринних розладах, що протікають з гіперметаболізмом,

при ураженнях печінки різної етіології, як стимулятор посттравматичної регенерації, при онкологічних захворюваннях та психічних хворобах для профілактики імуноепресії алкоголю, до іонізуючих випромінювань та алкілюючих отрут, і, нарешті, як антистресорного засобу.

Встановлено, що амплітуда та спрямованість обмінно-модифікуючого впливу БК залежать від вихідного стану пошкоджених тканин, а кінцевий результат її дії виражається в оптимізації параметрів функціонування клітин. Антистресорний ефект БК обумовлений її антигіпоксичною дією як за рахунок впливу на транспорт медіаторних амінокислот, так і за рахунок збільшення через шунт Робертса вмісту в головному мозку ГАМК (γ -аміномасляної кислоти).

Однак, ці результати тривалий час не виходили за межі клінічних випробувань непромислових препаратів. Реальне клінічне рішення одержано фірмою Marion Merrelle Dou, яка випускає препарат Coquitum, одна ампула якого містить 250 мг ацетиламіносукцинату або янтарного напівальдегіду.

Нарешті, висока антигіпоксична та аніоксидантна активність сукцинатів знайшла реалізацію в інфузійному середовищі «Реамберин 1,5% для інфузій», до складу якого входить змішана натрій N-метилглутамінова сіль янтарної кислоти та електроліти в оптимальних для сольового кровозамінника концентраціях.. Досвід застосування реамберину у пацієнтів з тяжкою механічною жовтяницею, при ураженнях печінки у наркозалежних осіб, у хворих з критичними станами різного генезу, у хворих на гострий ІМ дозволяють сподіватися на широке застосування цього інфузійного засобу як лікарського засобу в медицині критичних станів.

Саме з активацією утворення сукцинату деякі дослідники пов'язують антигіпоксичну дію фумарату, глютамінової кислоти, оксибутирату натрію. Встановлено, що парентаральним застосуванням фумарату можна стимулювати анаеробні енергетичні процеси. Фумарат є активним компонентом поліфункціональних кровозамінників. Проведені дослідження цілком свідчать про субстратний характер дії препарату в умовах органної

гіпоксії, наприклад, при тяжкому кишковому парезі у зв'язку з перитонітом та при лікуванні гострих виразок шлунка.

Гамма-оксимасляна кислота (ГОМК) у формі оксибутирату натрію привертає увагу клініцистів як препарат «протекторної дії», що захищає організм від впливу таких несприятливих та ушкоджуючих факторів як іонізуюче опромінення, гіпероксія та, звичайно, гіпоксія. Багато дослідників намагаються пов'язати дію цього препарату при мозковій гіпоксії з уявленням про захисну дію γ -аміномасляної кислоти (ГАМК), яка розглядається як інтермедіант альтернативного шляху перетворення а-кетоглютарату на сукцинат. Тому вона і може бути використана як субстрат у процесах енергетичного обміну, тому що легко проникає у мітохондрії нейронів головного мозку, особливо субстратно виснажені. Підтвердженням того, що метаболічний ефект ГАМК пов'язаний з дією самої молекули речовини, є той факт, що саме ГАМК стимулює утворення лактату в тканині головного мозку.

Значний інтерес у практичному плані представляють речовини, виявлені серед похідних гуанілсечовини – гутімін та його похідні, які мають дуже широкий спектр дії. Гутімін та його похідні, синтезовані та апробовані з початку 60-х років і за 30 років пройшли різнобічну експериментальну та клінічну перевірку. Стимуляція гліколізу гутіміном – встановлений факт. Причому від катехоламінової стимуляції вона відрізняється тим, що не пов'язана з аденілатциклазним механізмом: глікогеноліз не активується. Препарати гутімінового ряду другого покоління (амтизол, трімін) не тільки активують гліколіз, але й знижують рівень лактату у внутрішньому середовищі, в крові та в органах (за винятком печінки), нормалізуючи таким чином порушену внаслідок гіпоксії кислотно-основну рівновагу. Ресинтез глюкози при цьому йде не за рахунок перемикання циклу Кребса на переважне окислення пірувату, а або в глюкозо-лактатному циклі Корі, або в глюкозо-аланіновому циклі.

Показано, що при застосуванні Гутіміну знижується рівень основного

обміну з одночасним відносним збільшенням фізичного навантаження. Не виключено, що це стає можливим завдяки здатності препаратів гуанілсечовини блокувати надлишковий викид тироксину, який разом з іншими стресорними гормонами посилює енергозалежні катаболічні реакції. Крім того, встановлено, що Гутімін стабілізує клітинні мембрани та мембрани органел клітин, зменшує вихід у позаклітинну рідину внутрішньоклітинних ферментів (КФК, амінотрансфераз) та лізосомальних ферментів (катепсину, фосфоліпаз). Гутімінові препарати попереджають зниження характерної для умов кисневого голодування здатності мітохондріальних мембран захоплювати та утримувати іонізований кальцій. Крім того, вони посилюють входження глюкози в клітини в умовах гіпоксії, пригнічують ліполіз, індукований катехоламінами.

Саме так у загальних рисах досягається ліквідація «субстратного голоду» клітин та захист функціональної структури мітохондрій від шкідливого впливу недоокислених продуктів обміну. Це призводить до нормалізації ряду функціональних розладів, які властиві досить тривалій гіпоксії: уповільнення швидкості руху крові мікросудинами, зменшення кількості функціонуючих кров'яних капілярів, наростання агрегації формених елементів крові. Зокрема, дезагрегація тромбоцитів та еритроцитів може бути доказом антигіпоксичного ефекту регуляторного антигіпоксанта.

Поряд з антигіпоксантами загальної дії є ціла група лікарських засобів, що мають здатність позитивно впливати на процеси тканинного метаболізму в пошкодженій ЦНС, підвищуючи стійкість до впливу несприятливих факторів різного генезу. До таких препаратів входять пірацетам, оксирацетам, ельрацетам, епірацетам, меклофенаксат (ацефен, центрофеноксин), деанол та його похідні.

Пірацетам (2-оксо-піролідинацетамід) вперше синтезований у Бельгії в 1963 році, де випускався під назвою ноотропіл. Будучи циклічним похідним ГАМК, Пірацетам легко проникає через гематоенцефалічний бар'єр, але не надає ГАМК подібної дії, а навпаки, чітко сприяє пробудженню від наркозу.

Маючи високий тропізм до мозкової тканини, Пірацетам підвищує стійкість головного мозку до гіпоксії. Його застосування при гіпоксичних станах надає сприятливу дію на структуру нейронів, клітинну та ядерну мембрани, рибосомальний апарат, структуру мітохондрій та лізосом. Винятково важливо, що при цьому відновлюється дихальна активність мітохондрій, що забезпечує адекватне енергопостачання нейронів, підвищує утилізацію глюкози, сприяє синтезу фосфоліпідів. На такому фоні не виникає умов для аутолізу нейронів, у тому числі при гіпоксії та ішемії мозку, що створюється вірусними нейроінфекціями. Однак регулююча метаболізм дія Пірацетаму не обмежується мозковими структурами: він виявляє чітку антигіпоксичну дію на пошкоджений міокард і тому може успішно використовуватися в комплексному лікуванні хворих з гострим інфарктом міокарда.

Ще одна група антигіпоксиків включає лікарські засоби, які позначені раніше як пластичні регулятори порушеного гіпоксією обміну (ПРО). До них можна віднести інозин, біметил, цемерзол та ін. Характерною особливістю цих препаратів у тому, що їхній ефект пояснюється перебудовою обмінних процесів під впливом напрацювання структурних білків та ферментів, що визначають енергозабезпечення тканин. Для досягнення максимальної дії ПРО оптимальне їхнє випереджальне застосування по відношенню до епізоду гіпоксії.

Будучи похідним пурину, нуклеозидом, інозин може проникати в клітини, що активно функціонують (міоцити, гепатоцити, клітини ниркових каналців) і підвищувати їх енергетичний баланс. Є дані про здатність інозину підвищувати активність ряду ферментів циклу Кребса, стимулювати синтез нуклеотидів, надаючи тим самим сприятливий вплив на процеси, що енергодають, сприяти реституції клітинного пошкодження.

Нарешті, до ПРО можна віднести біметил. В основі механізму дії біметилу (2-етилтіобензімідазолу глюкороніду) та його аналогів – похідних 2-тіобензімідазолу – лежить активація синтезу РНК у різних клітинах, що призводить до посилення синтезу білка. Активація синтезу РНК цими

препаратами обумовлена їхньою взаємодією з геномом, ймовірно, внаслідок структурної подібності бензімідазолу з пуриновими основами – аденіном та гуаніном. Цей ефект не є органо- або тканинно-специфічним, проте він завжди більш виражений у тих органах і тканинах, в яких активно протікають процеси синтезу РНК і, отже, білка.

Відомо, що для підтримки високого рівня обміну, як і фізичної працездатності, необхідний активний перебіг у печінці та нирках глюконеогенезу, що забезпечує утилізацію молочної кислоти та ресинтез глюкози при різних станах з її високою продукцією, наприклад, при посиленій м'язовій діяльності. Ферменти глюконеогенезу відносяться до білків, що досить коротко живуть, і їх оновлення йде постійно. Посилення синтезу саме цих ферментів є тим компонентом у механізмі дії біметилу, який є найбільш важливим для підвищення фізичної працездатності. Крім того, Біметил та його аналоги активують синтез білків, що забезпечують характерний для цих препаратів ефект економії: зменшення споживання кисню та теплопродукції, зниження витрат енергетичних ресурсів, у тому числі на одиницю виконаної роботи.

Хоча Біметил є ефективним засобом відновно-репаративної, реабілітаційної дії і при різних патологіях він купує астеничні стани, підвищує працездатність, можливе використання його і при гострій гіпоксії. Отримано обнадійливі дані про антигіпоксичний ефект бензімідазольних препаратів для запобігання пошкодженню міокарда у зв'язку з операціями зі штучним кровообігом. Активація синтезу білка як ключова ланка механізму дії даного препарату дозволяє розраховувати на розширення показань до його призначення. Наприклад, як і багато регуляторних антигіпоксантів, Біметил має імуностимулюючу дію, яка може використовуватися для лікування рецидивуючої пики з активацією як гуморальних, так і особливо клітинних факторів (хелперна активність), а також у хворих з частими ГРВІ. На жаль, відсутність ін'єкційних лікарських форм стримує використання біметилу при критичних станах.

Антигіпоксичний ефект не єдина дія розглянутих лікарських засобів у напрямку захисту клітин та тканин від шкідливого впливу гіпоксії. Як переносники електронів з високою донорно-акцепторною здатністю, так і гутімін і подібні йому за будовою антигіпоксанти мають властивість знижувати температуру тіла і виразну мембраностабілізуючу дію. Захисна дія на плазматичні мембрани позначається у зменшенні приросту сироваткової активності ЛДГ на фоні дії таких препаратів, а також у кращому збереженні в цих умовах транспортних АТФ-аз. Для міохондріальних мембран це виявляється у попередженні роз'єднання дихання та окисного фосфорилування, у збереженні дихального контролю та здатності мітохондрій акумулювати іонізований кальцій. Для лізосомальних мембран захисна дія таких антигіпоксантив проявляється у зменшенні виходу в кров маркер-ферментів лізосом (наприклад, кислої фосфатази). Не виключено, що захист та стабілізація клітинних мембран вважається провідним механізмом захисту від шкідливих впливів на клітину, у тому числі і від гіпероксії. І, нарешті, багато антигіпоксантив знімають надмірну активність ПОЛ, надають антиоксидантну дію, наближаючись у деяких випадках до дії справжніх антиоксидантів (аскорбінової кислоти, альфа-токоферолу).

З'явилися лікарські засоби, які мають чіткий органотропний цитопротекторний ефект. Таким засобом вважається триметазидин. За даними експериментальних та клінічних досліджень триметазидин перешкоджає виникненню метаболічних порушень, індукованих ішемією міокардіального синцитію, зберігаючи тим самим структуру та функцію цієї тканини. Застосовуваний в випереджальному режимі триметазидин зберігає енергетичний потенціал серцевого м'яза, коригує порушення іонної рівноваги, перешкоджаючи внутрішньоклітинному ацидозу та накопиченню іонів кальцію та натрію, запобігає несприятливому впливу вільних радикалів. З'являється можливість захищати міокард хворих на ІХС, зводячи до мінімуму наслідок ішемії, якщо вона розвивається, незважаючи на лікування. Однак, ефект даного препарату виявляється явно недостатнім, якщо він

застосовується вже після виникнення ішемічного ушкодження, коли ефект «істинного» антигіпоксantu має бути максимальним.

Останнім часом виявлені антигіпоксанти, які не знижують температуру тіла та споживання O_2 , не стимулюють глюконеогенезу, майже вдвічі зменшують гліколіз і не мають властивостей антиоксидантів. Механізм їх дії невідомий і поки не може бути пов'язаний з жодним з розглянутих вище, а захисний ефект суттєво перевищує ефект антигіпоксantів «першого» та «другого» покоління.

Таким лікарським засобом може вважатися Мілдронат Grindex, синтезований на початку 80-х років в Інституті органічного синтезу Латвії. За своєю структурою мілдронат є синтетичним аналогом попередника біосинтезу карнітину – гамма-бутиробетаїну. Встановлено, що, як і карнітин, він бере участь в енергетичному обміні клітин і тим самим запобігає активації реакцій гліколізу, які домінують в умовах тканинної гіпоксії, а тому має цитопротекторну дію.

Таким чином, у розпорядженні лікарів в даний час є значний асортимент лікарських засобів, що дозволяє спрямовано зняти або зменшити функціональні та структурні прояви одного з найбільш загальних факторів ушкодження при різних гострих патологічних станах – тканинної гіпоксії.

3.3 Перспективні напрямки використання похідних метилксантину в медицині

Аденозин – медіатор міжклітинної сигналізації у багатьох тканинах людського організму. Завдяки йому реалізується велика кількість біологічних процесів. Якщо говорити коротко, то аденозин – це молекула втоми. У мозку він накопичується в період неспання, і в міру наростання концентрації «повідомляє» нейронам, що настав час спати. У серці він знижує частоту серцевих скорочень. Також аденозин гальмує запалення, захищаючи клітини від викликаной ним гіпоксії, та підвищує стійкість до ішемії. Загалом

аденозин сигналізує, що в клітинах не вистачає енергії і вони в стані стресу. Всередині клітини аденозин може утворюватися декількома шляхами: при розщепленні АТФ або АМФ ферментами 5'-нуклеотидазами, при руйнуванні цАМФ і, нарешті, звичайним синтезом (*de novo*). Основний спосіб його інактивації всередині клітини – приєднання фосфорильної групи ферментом аденозинкіназою. У цій реакції витрачається одна молекула АТФ, а «на виході» виходить одна молекула АДФ і АМФ.

На підвищення концентрація аденозину у позаклітинному просторі реагують аденозинові рецептори. Рецептори даного класу досить універсальні в організмах людини і тварин: вони забезпечують сприйняття світла нашими очима за допомогою фоторецептора родопсину. Рецептори цього класу дозволяють нам відчувати смак і запах. Вони ж дозволяють нормально працювати нашим мозку, серцю та м'язам, забезпечуючи клітинам можливість «відчувати» багато гормонів і нейромедіаторів, таких як адреналін, серотонін, дофамін, ацетилхолін.

Аденозинові рецептори представлені чотирма білками. Кожен білок позначаються латинською літерою А з цифрою і іноді літерою в нижньому індексі: А1, А2А, А2В, А3. Вони пов'язують аденозин і сигналізують клітині, що настав час відпочити. А ще – що настав час виростити нові судини для постачання тканини киснем, зменшити запалення. Отже, регулюють масу процесів.

Тому аденозинові рецептори – досить широко вивчаються фармакологами та біохіміками. Лікарські засоби, які впливають на ці рецептори, можна використовувати для розширення бронхів при бронхоспазмі. Аденозин і подібні до нього речовини – дієві засоби для лікування аритмій. А ще через них можна впливати на біль, запалення, порушення сну. Загалом аденозинові рецептори дуже цікаві, і до них потрібно розробляти ліки. Як агоністи (засоби, що активують рецептори), так і антагоністи (речовини, що їх блокують).

Найвідомішими природними антагоністами даних рецепторів є кофеїн (головна діюча речовина кави) і теофілін (міститься в чаї). На основі цих речовин створено велику кількість синтетичних. антагоністів аденозинових рецепторів, що проходять зараз до клінічні дослідження в якості потенційних ліків. Причина такої активності кофеїну та його аналогів (ксантинів) пов'язана з їхньою хімічною структурою. Кофеїн, теофілін і подібні до нього речовини нагадують аденозин без залишку цукру рибози. двох водневих зв'язків, утворених рибозою і необхідні активації рецептора.

Кофеїн досить широко розповсюджений в рослинному світі, він синтезується у близько 100 видах рослин. Кофеїн – класичний приклад так званих вторинних метаболітів – речовин, які ніяк не використовуються в біохімічних шляхах організму, який їх синтезував, і не служать продуктами виділення Рослини синтезують кофеїн з тих самих нуклеотидів, з яких будують ДНК і РНК, і які використовують для запасання хімічної енергії. Кофеїн блокує аденозинові рецептори на нейронах гіпокампу – відділу мозку, що відповідає за пам'ять. При цьому нейрони гіпокампу активуються, покращуючи запам'ятовування та результати навчання.

Метилксанти – сполуки з групи алкалоїдів природного походження, найвідоміші з яких – кофеїн, теобромін і теофілін. Вони широко використовуються у фармакології завдяки своєму широкому спектру фармакологічного впливу на органи та системи організму, зокрема на центральну нервову та серцево-судинну системи, м'язи та метаболізм. Фармакологічна дія метилксантинів реалізується завдяки прояву наступних ефектів: стимуляція центральної нервової системи, підвищення розумової діяльності, зменшення втоми та покращення когнітивних функцій. Механізм, завдяки якому реалізується зазначений фармакологічний вплив, полягає в блокуванні аденозинових рецепторів у мозку, що сприяє підвищенню вивільнення нейромедіаторів (дофаміну, норадреналіну). Препарати теофіліну використовуються у лікуванні бронхіальної астми та хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ), виявляючи бронхолітичний

ефект. Механізм дії – інгібіція фосфодіестерази, підвищення рівня циклічного АМФ та розслаблення гладкої мускулатури бронхів. Метилксантини підвищують частоту серцевих скорочень і серцевий викид, а також здатні викликати помірне підвищення артеріального тиску. Кофеїн може викликати короточасне збільшення кров'яного тиску через стимуляцію симпатичної нервової системи. Метилксантинам, особливо теофіліну і кофеїну притаманний діуретичний ефект: вони стимулюють роботу нирок, сприяючи виведенню води та солей. Механізм цього ефекту полягає в підвищенні ниркового кровообігу та пригніченні реабсорбції іонів натрію. Крім того, деякі метилксантини, зокрема теобромін, мають антиоксидантні властивості, що сприяє захисту клітин від окислювального стресу. Метилксантини здатні підвищувати скоротливу здатність м'язів, що є корисним для спортсменів. Механізм цього ефекту полягає в підвищенні вивільнення кальцію з саркоплазматичного ретикулуму. Кофеїн стимулює розщеплення жирів у жировій тканині, збільшуючи концентрацію вільних жирних кислот у крові. Даний ефект використовується для збільшення енерговитрат і підтримки фізичної активності [10, 11].

Незважаючи на користь та широке застосування препаратів метилксантинів в медицині, важливо враховувати можливі побічні ефекти, такі як тахікардія, безсоння, збудливість, а у великих дозах – токсичність (особливо теофіліну).

Похідні ксантину мають складний механізм біологічної дії, який обумовлює їх широкий фармакологічний ефект. Похідні ксантину діють як антагоністи аденозинових рецепторів, перешкоджаючи зв'язуванню аденозину – природного нейромедіатора, що зазвичай викликає седативний ефект, розширення судин і гальмування нейрональної активності. В результаті відбувається стимуляція центральної нервової системи, підвищення уваги, активація симпатичної нервової системи. Блокування фосфодіестерази призводить до накопичення цАМФ і цГМФ у клітинах. Фосфодіестераза – це фермент, що розщеплює циклічні нуклеотиди, такі як

циклічний аденозинмонофосфат (цАМФ) і циклічний гуанозинмонофосфат (цГМФ). Підвищений рівень цАМФ сприяє релаксації гладкої мускулатури (бронходилатація), підвищенню метаболічної активності та збільшенню скоротливості серцевого м'яза. Деякі похідні ксантину впливають на кальцієві канали та кальцієвий обмін у клітинах. Підвищення вивільнення кальцію із саркоплазматичного ретикулуму в м'язових клітинах посилює скоротливу здатність скелетних і серцевих м'язів. Похідні ксантину можуть стимулювати секрецію адреналіну та норадреналіну з надниркових залоз, в результаті чого відмічається підвищення частоти серцевих скорочень, збільшення серцевого викиду, покращення кровопостачання органів. Метилксантини активують розщеплення тригліцеридів у жировій тканині. Механізм полягає в активації цАМФ, що призводить до підвищення активності ліпази, яка розщеплює жири до вільних жирних кислот, які потім використовуються як джерело енергії. Окремі похідні ксантину, зокрема теобромін, виявляють антиоксидантну активність, нейтралізуючи вільні радикали та захищаючи клітини від оксидативного стресу.

Похідні ксантину широко застосовуються у медицині (лікування бронхіальної астми, ХОЗЛ, серцевих розладів), але вимагають обережності через можливі побічні ефекти: тахікардія, тремор, безсоння та шлунково-кишковий дискомфорт.

Висновки до розділу 3

Актопротектори – фармакологічні засоби, що підвищують стійкість організму до фізичного та психічного навантаження, поліпшують адаптацію до екстремальних умов і відновлення після стресу чи виснаження.

У працівників, що зазнають інтенсивного психоемоційного чи фізичного стресу (військовослужбовці, рятувальники, авіаційний персонал), актопротектори можуть використовуватись для підвищення адаптивного потенціалу організму.

В нашому дослідженні встановлено, що курсове введення щурам

дослідної групи нової сполуки в ряду 7,8-дизаміщених метилксантинів γ -2797 дозою 45 мг/кг виявляє актопротекторну дію, обумовлену оптимізацією енергетичного відновлення АТФ, інгібуванням процесів вільно радикального окислення та активацією ферментів антиоксидантного захисту.

Похідні ксантину чинять широкий спектр фармакологічної дії та є перспективною групою хімічних речовин для розробки на їх основі нових препаратів з актопротекторною активністю.

ВИСНОВКИ

У кваліфікаційна роботі представлене дослідження актопротекторної дії нової сполуки в ряду 7,8-дизаміщених похідних метилксантину у дослідах на щурах.

Аналіз літературних даних демонструє актуальність розробки нових актопротекторних засобів для корекції метаболічних порушень різного генезу.

В результаті проведеного дослідження встановлено, що курсове введення щурам дослідної групи нової сполуки в ряду 7,8-дизаміщених метилксантинів γ -2797 дозою 45 мг/кг виявляє актопротекторну дію, обумовлену оптимізацією енергетичного відновлення АТФ, інгібуванням процесів вільнорадикального окислення та активацією ферментів антиоксидантного захисту.

Похідні ксантину чинять широкий спектр фармакологічної дії та є перспективною групою хімічних речовин для розробки на їх основі нових препаратів з актопротекторною активністю.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ЛІТЕРАТУРИ:

1. Boykiv D.P., Ivankiv O.L., Kobylinska L.I. et al. *Praktykum z biolohichnoyi khimiyi* [Workshop on biological chemistry]. O.Ya. Sklyarov (Ed.). Kyiv: «Zdorov'ya». 2002. 298 p. [in Ukrainian].
2. Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes. 2010. URL: <https://eur-lex.europa.eu/eli/dir/2010/63/oj> (Date of access: 30.04.2024).
3. Comparison of antioxidant activities and total polyphenolic and methylxanthine contents between the unripe fruit and leaves of *Ilex paraguariensis* A. St. Hil / A. Schubert et al. *Die Pharmazie—An International Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2007. Vol. 62 (11). P. 876–880.
4. Lai L., Trier K., Cui D. M. Role of 7-methylxanthine in myopia prevention and control: a mini-review. *Int. J. Ophthalmol.* 2023. Vol. 16 (6). P. 969–976. DOI: 10.18240/ijo.2023.06.21.
5. Meta-analysis of the effects of theophylline on kidney function in neonates with perinatal asphyxia / T. Pongmesa et al. *Value in Health*. 2012. Vol. 15 (7). P. A640. URL: <https://www.ispor.org/publications/journals/value-in-health/abstract/Volume-15--Issue-7/PRS2-Meta-Analysis-of-the-Effects-of-Theophylline-on-Kidney-Function-in-Neonates-With-Perinatal-Asphyxia> (Date of access: 30.04.2024).
6. Methylxanthine for the prevention and treatment of apnea in preterm infants / K. A. Marques et al. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2023. Vol. 10 (10). P. CD013830. DOI: 10.1002/14651858.CD013830.pub2.
7. Pharmacological potential of methylxanthines: Retrospective analysis and future expectations / J. Monteiro et al. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. 2018. Vol. 59 (16). P. 2597–2625. DOI: [10.1080/10408398.2018.1461607](https://doi.org/10.1080/10408398.2018.1461607).
8. Prospects for the search for new biologically active compounds among the derivatives of the heterocyclic system of 1,2,4-triazole / Y. Sameliuk et al. *Hujpharm*. 2022. Vol. 42 (3). P. 175–186.

9. Review on methylxanthine, theobromine and theophylline / R. S. Jain et al. *Asian Journal of Pharmaceutical Analysis*. 2020. Vol. 10 (3). P. 173–174.
10. Safonov A. Derivatives of 3-(alkylthio)-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazol-4-amines as increasing efficiency substances. *Indonesian Journal of Pharmacy*. 2018. Vol. 29 (3). P. 167–172. DOI: 10.14499/indonesianjpharm29iss3pp167.
11. Synthesis and physical-chemical properties of 3-benzyl-8-propylxanthinyl-7-acetic acid and its derivatives / E. K. Mikhalchenko et al. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2017. Т. 10, № 1. С. 14–19. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/apfimntp_2017_10_1_5 (дата звернення: 30.04.2024).
12. Біохімічні механізми дії кофеїну / І. С. Чекман та ін. *Фітотерапія*. 2018. № 1. С. 4–8.
13. Вивчення актопротекторної дії продукту функціонального призначення «Vitabar» / О. Ю. Кошова та ін. *Фармакоекономіка в Україні: стан та перспективи розвитку* : матеріали Х наук.–практ. конф., м. Харків, 21 трав. 2018 р. Харків : НФаУ, 2018. С. 53–55.
14. Гаврилов І. О., Штриголь С. Ю. Дослідження антидепресантної та актопротекторної активності синтетичного аналога кінцевої ділянки нейропептиду. *Український біофармацевтичний журнал*. 2021. № 1 (66). С. 28–35. DOI : 10.24959/ubphj.21.301.
15. Горчакова Н. О. Метаболітотропні антигіпоксанти рослинного і синтетичного походження. *Фітотерапія. Часопис*. 2015. № 3. С. 15–18.
16. Добреля Н. В., Хромов О. С., Бухтіарова Т. А. Ліпін за гіпоксичних станів: від експерименту до клініки. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2020. Т. 14, № 3. С. 166–176.
17. Дослідження актопротекторної дії продукту спеціального споживання – батончику «Захисник» / О. Ю. Кошова та ін. *Сучасні досягнення фармацевтичної науки в створенні та стандартизації лікарських засобів і дієтичних добавок, що містять компоненти природного*

походження : матеріали I Міжнар. наук.–практ. інтернет–конф., м. Харків, 5 квіт. 2018 р. Харків : НФаУ, 2018. С. 67–68.

18. Дослідження впливу вперше синтезованих хімічних сполук із антигіпоксичною активністю на тривалість життя за умов гіпоксії (на прикладі похідних ксантину) / В Корнієнко та ін. *Здоров'я людини і нації*. 2023. № 2. С. 95–105. DOI: 10.31548/humanhealth.2.2023.95.

19. Експериментальне вивчення нових адаптогенних засобів : метод. рек. / Л. В. Яковлєва та ін. Київ, 2009. 37 с.

20. Єгорова М. С., Гармаш Ю. Ю. Сучасні цитопротектори (антигіпоксанти, антиоксиданти): у чому феномен популярності в кардіології та неврології. *Український медичний журнал*. 2017. № 4. С. 1–5.

21. Кишкан Р. Б., Косуба Р. Б. Метилксантини: сучасний стан та перспективи застосування. *Буковинський медичний вісник*. 2017. Т. 21, № 1. С. 200–204.

22. Корекція неврологічних і когнітивних порушень при церебральній ішемії оригінальними нейроактивними олігопептидами / Р. Д. Дейко та ін. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2015. № 1. С. 24–29. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/flt_2015_1_5 (дата звернення: 30.04.2024).

23. Лук'янчук В. Д., Сімонова І. В. Актопротектори: фармакологія та фармакотерапія. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2015. № 2. С. 14–26.

24. Матвійчук О. П. Експериментальне обґрунтування доцільності використання 7,8-дизаміщених теофіліну як діуретичних та нефропротекторних засобів : дис. ... канд. біол. наук : 14.03.05. Одеса, 2018. 159 с.

25. Михальченко Є. К. Синтези, властивості та перетворення 7-заміщених 3-бензил-8-пропілксантинів : дис. ... д-ра філософії : 226 – Фармація, промислова фармація / МОЗ України, Запоріз. держ. мед. ун–т. Запоріжжя, 2020. 262 с.

26. Можливості корекції метаболізму у пацієнтів з гіпоксією змішаного генезу при політравмі / Н. В. Баранова та ін. *Український журнал медицини, біології та спорту*. 2019. Т. 4, № 2 (18). С. 7–13.

27. Носач С. Г. Цілеспрямований пошук нейропротективних сполук з антиоксидантним механізмом дії серед похідних ксантинів : автореф. дис. ... канд. біол. наук : 14.03.05 – фармакологія / Нац. академія мед. наук України, ін-т фармакології та токсикології НАМН України. Київ, 2020. 24 с.

28. Органотропні антигіпоксичні властивості новітніх нейропептидів, аналогів ланки адренкортикотропного гормону 15–18 / Р. Д. Дейко та ін. *Український медичний альманах*. 2015. Т. 18, № 4. С. 16–21.

29. Почелова О. В. Актопротекторні властивості похідних (3-R-2оксо-2Н-[1,2,4]триазино[2,3-С]хіназолін-6-іл)алкілкарбонових кислот : автореф. дис. ... канд. фармацевт. наук : 14.03.05. Харків, 2016. 21 с.

30. Пошук антигіпоксичних сполук серед похідних імідазо [1, 2-f] ксантиніл-8-алканових кислот / М. І. Романенко та ін. *Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів* : матеріали XXX Всеукр. наук.–практ. конф. з міжнар. участю, 23 трав. 2013 р. Харків : НФаУ, 2013. С. 102.

31. Ходьков П. С., Кулик В. Б., Мазура С. О. Шляхи фармакологічної корекції фізичної та розумової працездатності. *Фізико–органічна хімія, фармакологія та фармацевтична технологія біологічно активних речовин* : зб. наук. пр. / за заг. ред. А. Ф. Попова. Київ : КНУТД, 2019. Т. 1, вип. 2. С. 189–199.