



**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА КЛІНІЧНОЇ ЛАБОРАТОРНОЇ ДІАГНОСТИКИ,
МІКРОБІОЛОГІЇ ТА БІОЛОГІЧНОЇ ХІМІЇ**



**MINISTRY OF HEALTH OF UKRAINE
NATIONAL UNIVERSITY OF PHARMACY
DEPARTMENT OF CLINICAL LABORATORY DIAGNOSTICS,
MICROBIOLOGY AND BIOLOGICAL CHEMISTRY**



**ЗБІРНИК
публікацій
II Міжнародної науково-практичної
online конференції
«СУЧАСНІ ДОСЯГНЕННЯ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ,
КЛІНІЧНОЇ, ЕКОЛОГІЧНОЇ БІОХІМІЇ ТА
МОЛЕКУЛЯРНОЇ БІОЛОГІЇ»**

**BOOK
of publications
of II International scientific and practical
online conference
"MODERN ACHIEVEMENTS OF EXPERIMENTAL,
CLINICAL, ENVIRONMENTAL BIOCHEMISTRY AND
MOLECULAR BIOLOGY"**

**07 листопада 2025 р.
м. Харків, Україна
November 07, 2025
Kharkiv, Ukraine**

ВИВЧЕННЯ АКТОПРОТЕКТОРНОЇ ДІЇ НОВОЇ СПОЛУКИ РЯДУ МЕТИЛКСАНТИНІВ У ЕКСПЕРИМЕНТІ

Матвійчук А.В.¹, Матвійчук О.П.¹, Підгайна В.В.¹, Карабут Л.В.²,
Гладченко О.М.³

¹Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

²Харківський національний медичний університет, Харків, Україна

³Львівський медичний університет, Львів, Україна

matviychukav70@gmail.com

Анотація. У статті представлено результати експериментального дослідження актопротекторної активності нової сполуки в ряду 7,8-дизаміщених похідних метилксантинів – γ -2797 (7-п-метилбензил-8-(α -метил)-п-метоксибензиліденгідразинотеофілін). Дослідження проводили на щурах лінії Wistar із використанням методу вимірювання тривалості плавання з вантажем. Встановлено, що курсове введення сполуки γ -2797 у дозі 45 мг/кг підвищує фізичну витривалість тварин на 58% порівняно з контролем. Біохімічні дослідження показали, що дія сполуки супроводжується зниженням рівня продуктів перекисного окиснення ліпідів (ТБК-реактивів), підвищенням активності каталази, збільшенням вмісту АТФ та глікогену, а також нормалізацією співвідношення лактат/піруват у тканинах. Отримані результати свідчать про активацію енергетичного метаболізму, антиоксидантного захисту та зменшення оксидативного стресу, що визначає актопротекторну дію сполуки γ -2797. Таким чином, нове похідне метилксантинів може бути перспективним для подальшої розробки як лікарський засіб актопротекторної дії.

Ключові слова: метилксантини, актопротектори, антиоксиданти, енергетичний обмін, аденозин.

Вступ. 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. 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 [4, 5, 10, 11].

Сучасний спосіб життя, що часто включає високий рівень стресу та фізичних навантажень, вимагає засобів, які покращують адаптацію організму до

несприятливих умов. Сучасна наука дозволяє глибше вивчати механізми дії актопротекторів на клітинному та молекулярному рівнях, що дає можливість створювати більш ефективні препарати з мінімальними побічними ефектами [4, 5, 6, 9].

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 [3, 8]. 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 [1]. 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.

Мета дослідження. Експериментальне обґрунтування доцільності пошуку нових актопротекторних засобів, серед похідних метилксантину.

Матеріали та методи. Як об'єкт дослідження обрано нову сполуку в ряду 7,8-дизаміщених похідних теофіліну 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 [9].

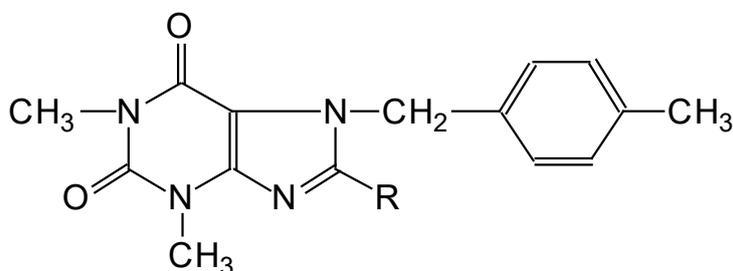


Рис. 1 Структурна формула 7-*n*-метилбензил-8-заміщених теофіліну

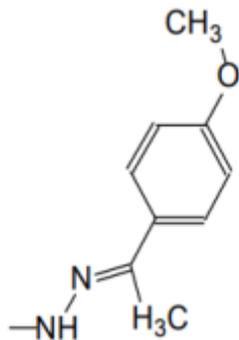


Рис. 2. Метил-п-метоксибензиліденгідразиниовий радикал в структурі досліджуваної сполуки γ -2797

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.

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 [7]. Тваринам дослідної групи внутрішньошлунково вводили розчин досліджуваної речовини у дозі 45 мг/кг (1/100 LD₅₀, визначеної у попередніх дослідженнях [9]) 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) [7].

Після чого у сироватці крові тварин визначали активність процесів вільнорадикального окиснення за вмістом ТБК-реактантів (ТБК-Р) та активністю каталази (КТ) [7].

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 [10].

Статистичну обробку отриманих даних проводили з використанням критерію Стьюдента.

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.

Результати та обговорення. 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: підвищення працездатності як негайна мобілізація функціональних резервів організму, що забезпечується застосуванням психомоторних стимуляторів центральної дії; підвищення працездатності як корекція переносимості екстремальних впливів, для чого застосовуються препарати з групи ноотропів, актопротекторів, антигіпоксантів; підвищення працездатності як корекція механізмів стомлення та зниження фізичної працездатності, рекомендується застосування попередників медіаторів ЦНС; підвищення працездатності як адаптація до фізичних навантажень анаболічні та статеві стероїди, соматотропний гормон; 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).

Як свідчать дані, наведені у таблиці 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 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 (*табл. 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 (*табл. 1*).

Фізична активність супроводжується витратою енергії і призводить до зменшення концентрації АТФ та збільшення рівня молочної та піриноградної 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 піриноградної 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. 2).

Таблиця 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±0,17	5,0±0,31 [#]	2,9±0,25*	3,1±0,29*
ПВК, мкмоль/г	0,50±0,051	0,67±0,049 [#]	0,53±0,041*	0,52±0,048*
Лактат/піруват	4,2±0,15	7,5±0,25 [#]	5,5±0,24*	5,9±0,28*
Глікоген, мг %	5717±133,3	4002 ±54,46 [#]	4829±132,32*	4767±27,31*
АТФ у скелетному м'язі, мкмоль/г	4,52±0,13	3,0±0,15 [#]	3,9±0,36*	3,81±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.

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 піриноградної 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 (*табл. 2*).

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 фосфорилування при ІФН. Для забезпечення достатніх резервів субстратів окислення при застосуванні γ -2797 спостерігалось підвищення рівня глікогену у печінці. При тяжкій фізичній роботі відзначалося 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. 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.

Висновки. 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.

Література.

1. Boykiv D.P., Ivankiv O.L., Kobylinska L.I. et al. *Praktykum z biolohichnoyi khimiyi* [Workshop on biological chemistry]. О.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. 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.
4. Горчакова Н. О. Метаболітотропні антигіпоксанти рослинного і синтетичного походження. *Фітотерапія. Часопис*. 2015. № 3. С. 15–18.

5. Добреля Н. В., Хромов О. С., Бухтіарова Т. А. Липін за гіпоксичних станів: від експерименту до клініки. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2020. Т. 14, № 3. С. 166–176.
6. 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.
7. Експериментальне вивчення нових адаптогенних засобів : метод. рек. / Л. В. Яковлева та ін. Київ, 2009. 37 с.
8. Кишкан Р. Б., Косуба Р. Б. Метилксантини: сучасний стан та перспективи застосування. *Буковинський медичний вісник*. 2017. Т. 21, № 1. С. 200–204.
9. 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.
10. 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.
11. 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.

ОЦІНКА ВПЛИВУ ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА *SIRT1* (rs2273773) НА ЕФЕКТИВНІСТЬ КОМПЛЕКСНОЇ АНТИДІАБЕТИЧНОЇ ТЕРАПІЇ У ПАЦІЄНТІВ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ ТА НАДЛИШКОВОЮ ВАГОЮ ЗІ СХІДНОУКРАЇНСЬКОЇ ПОПУЛЯЦІЇ

**Красова Н. С.¹, Колеснікова А. О.¹, Горшунська М. Ю.²,
Плохотніченко О. О.¹, Тижненко Т. В.¹**

¹ДУ “Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського
НАМН України”, Харків, Україна;

²Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, Харків, Україна
nkrasova@ukr.net

Анотація. Проведено пілотне дослідження з метою оцінки впливу поліморфних варіантів *rs2273773* (*C>T*) гена сиртуїну-1 (*SIRT1*) на ефективність комбінованої терапії метформіном та препаратом омега-3 поліненасичених жирних кислот (ПНЖК) у хворих на цукровий діабет (ЦД) 2 типу з надлишковою масою тіла зі східноукраїнської популяції. Додатково до стандартної