

УДК 616.272.2/7

Ігор БЄЛЕНІЧЕВ

доктор біологічних наук, професор, завідувач кафедри фармакології та медичної рецептури з курсом нормальної фізіології, Запорізький державний медичний університет, вул. Сталеварів, 31, м. Запоріжжя, Україна, 69035 (*i.belenichev1914@gmail.com*)

ORCID: 0000-0003-1273-5314

Надія ГОРЧАКОВА

доктор медичних наук, професор кафедри фармакології та клінічної фармакології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, бульвар Тараса Шевченка, 13, м. Київ, 01601 (*gorchakova.na21@gmail.com*)

ORCID: 0000-0002-7240-5862

Олег КУЧКОВСЬКИЙ

кандидат біологічних наук, старший викладач кафедри фармакології та медичної рецептури з курсом нормальної фізіології, Запорізький державний медичний університет, вул. Сталеварів, 31, м. Запоріжжя, Україна, 69035 (*olegk181@gmail.com*)

ORCID: 0000-0002-0548-0029

Віктор РИЖЕНКО

кандидат біологічних наук, асистент кафедри медичної та фармацевтичної інформатики і новітніх технологій, Запорізький державний медичний університет, вул. Сталеварів, 31, м. Запоріжжя, Україна, 69035 (*ryzhenko.vp1@gmail.com*)

ORCID: 0000-0003-3466-7148

Ірина ВАРАВКА

кандидат медичних наук, директорка комунального закладу «Запорізький медичний фаховий коледж» Запорізької обласної ради, Орхівське шосе, 14, м. Запоріжжя, Україна, 69600

Павло ВАРВАНСЬКИЙ

завідувач відділення фармакології комунального закладу «Запорізький медичний фаховий коледж» Запорізької обласної ради, Орхівське шосе, 14, м. Запоріжжя, Україна, 69600 (*vincoslav@ukr.net*)

Елла ГОРОВА

кандидат медичних наук, доцент, доцент загальноузівської кафедри фізичного виховання, спорту і здоров'я людини, Таврійський національний університет ім. В.І. Вернадського, вул. Джона Маккейна, 33, м. Київ, Україна (*gorova.ella@tnu.edu.ua*)

ORCID: 0000-0003-0259-5469

DOI 10.33617/2522-9680-2022-4-30

Бібліографічний опис статті: Беленічев І., Горчакова Н., Кучковський О., Риженко В., Варавка І., Варванський П., Горова Е. (2022). Принципи метаболіотропної терапії у педіатричній практиці. Клініко-фармакологічна характеристика сучасних метаболіотропних засобів (частина 2). *Фітотерапія. Часопис*, 4, 30–54, doi: 10.33617/2522-9680-2022-4-30

ПРИНЦИПИ МЕТАБОЛІОТРОПНОЇ ТЕРАПІЇ У ПЕДІАТРИЧНІЙ ПРАКТИЦІ. КЛІНІКО-ФАРМАКОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА СУЧАСНИХ МЕТАБОЛІОТРОПНИХ ЗАСОБІВ (ЧАСТИНА 2)

У статті автори на підставі власних досліджень, а також базуючись на результатах інших учених, представили сучасні уявлення про молекулярно-біохімічні механізми антиоксидантної, протипемічної, антигіпоксичної, нейропротективної, кардіопротективної, ендотеліопротективної дії сучасних метаболіотропних засобів та їх лікарських форм. У статті описані механізми дії та фармакологічні властивості таких лікарських засобів та дієтичних добавок спеціального призначення, як глутамінова кислота та її солі, естрогени та фітоестрогени, аспарагінова кислота та її комбіновані препарати, L-аргінін, ГАМК, її похідні та комбінації на її основі, Д-глюконова кислота та препарати на її основі, гліцин, глуторедоксин, N-ацетилцистеїн, триптофан, метіонін, карнозин, нікотинамід, бурштинова кислота та її солі, біофлаваноїди та тіотриазолін.

Описано особливості призначення цих препаратів у педіатричній практиці. У статті описані підходи до розробки та створення нових метаболіотропних засобів.

Ключові слова: протиішемічна, енергетична, нейропротективна, ендотеліопротективна активність, амінокислоти, тіотриазолін, естрогени.

Igor BELENICHEV

Dr. able of Medicine, Full Professor, Head of the Department of Pharmacology and Medical Formulation with Course of Normal Physiology, e-mail: i.belenichev1914@gmail.com

ORCID: 0000-0003-1273-5314

Nadezhda GORCHAKOVA

Dr. able of Medicine, Full Professor, Bogomolets National Medical University, e-mail: gorchakova.na21@gmail.com

ORCID: 0000-0002-7240-5862

Oleh KUCHKOVSKIY

PhD in Biology, Senior Lecturer, Department of Pharmacology and Medical Formulation with the Course of Normal Physiology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine, e-mail: olegk181@gmail.com

ORCID: 0000-0002-0548-0029

Victor RYZHENKO

Teacher Assistant, PhD in Biology, Department of Medical and Pharmaceutical Informatics and Advanced Technologies, e-mail: ryzhenko.vp1@gmail.com

ORCID: 0000-0003-3466-7148

Iryna VARAVKA

PhD in Medicine, Director of Zaporizhzhia Regional Council Municipal Institution "Zaporizhsky Medical College"

Pavlo VARVANSKIY

Head of the Department Pharmacy, Industrial Pharmacy Laboratory Diagnostics of Zaporizhzhia Regional Council Municipal Institution "Zaporizhsky Medical College", e-mail: vincteslav@ukr.net

Ella GOROVA

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor at the Department of Physical Education, Sports and Health of the Taurida National University named after V.I. Vernadsky (gorova.ella@tnu.edu.ua)

ORCID: 0000-0003-0259-5469

DOI 10.33617/2522-9680-2022-4-30

To cite this article: Belenichev I., Gorchakova N., KuchkovskyI O., Ryzhenko V., Varavka I., Varvanskyi P., Gorova E. (2022). Pryntsypy metabolitotropnoi terapii u pedyatrychnii praktytsi. Kliniko-farmakolohichna kharakterystyka suchasnykh metabolitotropnykh zasobiv (chastyna 2). [Principles of metabolithotropic therapy in pediatric practice. Clinical and pharmacological characteristics of modern metabolithotropic agents (part 2)]. *Fitoterapiia. Chasopys – Phytotherapy. Journal*, 4, 30–54, doi: 10.33617/2522-9680-2022-4-30

**PRINCIPLES OF METABOLITHOTROPIC THERAPY IN PEDIATRIC PRACTICE.
CLINICAL AND PHARMACOLOGICAL CHARACTERISTICS
OF MODERN METABOLITHOTROPIC AGENTS (PART 2)**

Abstract

The authors in the article, based on their own research, as well as based on the results of other scientists, presented modern ideas about the molecular-biochemical mechanisms of antioxidant, anti-ischemic, anti-hypoxic, neuroprotective, cardioprotective, endothelioprotective action of modern metabolitotropic agents and their dosage forms. The article describes the mechanisms of action and pharmacological properties of such drugs and special dietary supplements as glutamic acid and its salts, estrogens and phytoestrogens, aspartic acid and its combined preparations, L-arginine, GABA, its derivatives and combinations based on it, D-gluconic acid and preparations based on it, glycine, glutoredoxin, N-acetylcysteine, tryptophan, methionine, carnosine, nicotinamide, succinic acid and its salts, bioflavonoids and thiotriazoline. The peculiarities of prescribing these drugs in pediatric practice are described. The article describes approaches to the development and creation of new metabolitotropic agents.

Key words: anti-ischemic, energizing, neuroprotective, endothelioprotective activity, amino acids, thiotriazoline, estrogens.

Глутамінова кислота бере активну участь в енергетичному, білковому і жировому обміні. У разі серцево-судинної, ниркової патології, стресових ситуацій її вміст у тканинах міокарда, печінки, головного мозку знижується. Один з головних аспектів дії глутамінової кислоти, пов'язаний з її детоксикаційною функцією, – здатність приймати на себе токсичний аміак у глутамінсинтезній реакції (Zhang et al., 2022).

Якщо врахувати, що у разі гіпоксичних станів вміст аміаку в тканинах підвищується, то стає зрозумілим внесок глутамінової кислоти в активізацію окиснювальних процесів за рахунок зв'язування надлишку аміаку. Глутамінова кислота відіграє провідну роль у реакціях переамінування. Підвищення активності аланін- і аспартат-амінотрансфераз під впливом глутамінової кислоти в гомогенатах печінки і щитоподібної залози здорових щурів, а також у сироватці крові у разі гіпоксії пов'язують з особливостями обміну кислот, тому що сама глутамінова кислота і продукт її дезамінування альфа-кетоглутарова кислота відіграють таку ж важливу роль у метаболізмі, як і амінотрансфераза. Захисна дія глутамінової кислоти зумовлена також її впливом на біосинтетичні процеси в надниркових залозах. Аналіз експериментальних і клінічних досліджень дозволив зробити висновок, що ефективність глутамінової кислоти у фізіологічних і патологічних станах не може бути пов'язана лише з її участю в амінокислотному обміні, синтезі білків, нуклеїнових кислот, знешкодженні аміаку.

Антигіпоксичний вплив глутамінової кислоти реалізується з її впливом насамперед на рівень енергетичного гомеостазу та зміною метаболічних властивостей мітохондрій. Значну роль відіграє перетворення глутамінової кислоти в регуляції енергетичного обміну мітохондрій, оскільки глутамат може служити джерелом енергетично найбільш активного субстрату – бурштинової кислоти і запускати окисне фосфорилування, а з іншого боку, використовувати енергетичні та відновлювальні еквіваленти у синтетичних реакціях (Zhang et al., 2022).

Так, у разі гіпоксії в тканинах органів під впливом глутамінової кислоти достовірніше нормалізується рівень АТФ; надалі активується окиснювання найбільше енергетично ефективного субстрату циклу Кребса – піровиноградної кислоти. Превентивну дію глутамінової кислоти в умовах гіпоксії пов'язують також зі збільшенням концентрації а-кетоглутаратової кислоти, з наступним накопиченням у тканинах щавлевої кислоти, що створює умови для залучення в цикл Кребса лактату та інших недоокислених

продуктів. Попереднє введення глутамінової кислоти у разі гіпоксії перешкоджає накопиченню в крові молочної і піровиноградної кислот, зберігає на більш високому рівні вміст глікогену в печінці і м'язах. Глутамінова кислота є джерелом субстратів для великої кількості внутрішньоклітинних ферментів, при цьому наявність субстрату охороняє мітохондрії від загибелі у денатуруючих впливах. Введення в організм глутамінової кислоти у разі патологічних станів активує глутаматдегідрогеназу, малатдегідрогеназу; зумовлює більш економну витрату вуглеводних, білкових і жирових субстратів завдяки підвищенню рівня відновлених НАДФ або нормалізації відносин НАД/НАДФ.

Адаптогенну дію глутамінової кислоти встановлено в експериментах у моделюванні гіпоксичної і гемічної гіпоксії. Так, у разі гострої гемічної гіпоксії застосування глутамінової кислоти сприяло зміні реакції окисного фосфорилування в мітохондріях печінки і коркового шару надниркових залоз, що проявляється без застосування препарату в процесі адаптації до повторної гіпоксії. Захисний вплив глутамінової кислоти реалізується також на підставі зміни насичення крові киснем і підвищення його споживання організмом. У разі гемічної гіпоксії, викликаній введенням метгемоглобіноутворювачів, глутамінова кислота не тільки гальмує утворення метгемоглобіну, але також значно покращує дихальну функцію гемоглобіну за рахунок збільшення ступеня його насичення киснем. Глутамінова кислота виявляється також ефективною в умовах інших видів гіпоксії, що визначило доцільність включення глутамінової кислоти в комплексний препарат глутамевіт, рекомендований в умовах високогір'я, та інші полівітамінні комплекси. Антигіпоксичні властивості глутамінової кислоти зумовлені також впливом на центральну і вегетативну нервову системи: цьому сприяє участь цього препарату у синтезі ГАМК, ацетилхоліну, перенесенні калію. Антиоксидантна активність глутамінової кислоти пов'язана не тільки з участю в обміні глутатіону, інтенсивним перетворенням останнього через бурштиновий напівальдегід у бета-оксимасляну кислоту, зниженням рівня холестерину корекцією кислотно-лужної рівноваги. Встановлено, що глутамінова кислота в дозах 50 мг/кг маси тіла собак підсилює рефлекторні відповіді, що виникають у прегангліонарних нервах у разі стимуляції довгастого мозку і соматичних нервів. Висловлено припущення, що її симпатотивуюча дія реалізується на рівні довгастого і спинного мозку. Одночасно глутамінова кислота в дозах 10–100 мг/кг не має виразного впливу на проведення імпульсів

у верхньому шийному та інших гангліях. Унікальний вплив глутамінової кислоти на метаболізм міокарда визначив інтерес до її кардіотропних властивостей, вивчення в плані протиішемічного захисту (Zhang et al., 2022).

Дослідження останніх років свідчать про те, що глутамінова кислота підтримує скоротливу функцію гіпоксичного та ішемізованого серця на більш високому рівні і відповідає кращому її відновленню в період реоксигенації або реперфузії міокарда. При цьому зменшується ступінь деградації АТФ і кислоти фосфатази у разі ішемії і гіпоксії, усувається дефіцит глутамату й аспартату в міокарді, активізується утворення глутаміна й аспарагіна. Екзогенна глутамінова кислота і продукти її трансамінування підсилюють анаеробне утворення АТФ у мітохондріях, пов'язане із синтезом сукцината, і тим самим зменшують ступінь контрактури міокарда.

Показано стимулюючий вплив солей глутамінової кислоти у разі гемічної гіпоксії, серцево-судинної недостатності гемодинамічного типу і глікозидної інтоксикації на вміст аденілових нуклеотидів, креатинфосфату, нікотинамідних коферментів активності креатинфосфокінази, малат- і лактатдегідрогенази в міокарді щурів. Вивчено вплив глутамінової кислоти на кардіо- та гемодинаміку собак, а також медіатори симпатичної нервової системи, які беруть участь у судинній регуляції. Під час внутрішньовенного введення глутамінової кислоти (20–500 мг/кг) збільшуються ударний і хвилинний об'єм крові, посилюється робота лівого шлуночка, активується симпатичний відділ нервової системи. Відзначено сприятливу дію глутамінової кислоти на серцево-судинну систему, нормалізацію ритму серця у разі гострої коронарної недостатності, в експерименті на молодих і старих тваринах, зокрема, під час введення глутаміна калію. Внутрішньовенне введення глутамінатів викликає істотну стимуляцію колатерального коронарного кровопостачання ішемізованого міокарда як за рахунок поліпшення кровопостачання, так і завдяки активізації енергетичного метаболізму транспорту одно- і двовалентних катіонів.

Отримані сполуки кальцію з глутаміновою кислотою і здійснений синтез глутаміна анестезину для провідникової та інфільтраційної анестезії. Кальцій-магнієва сіль глутамінової кислоти рекомендована для лікування нервово-психічних захворювань і нормалізації показників периферичної крові. Метилоротата глутамат виявляв виражений протизапальний і регенеруючий ефекти. Подвійні глутамінати хелатного типу (динатріймонокобальта глутамінат) є стимуляторами еритропоезу. Препарати глутамі-

нової кислоти логлутам-1 і логлутам-2 проявляли протипухлинну дію. 3-похідні глутамінової кислоти мали протипухлинну, протівірусну та інші види біологічної активності.

Запропонована суміш **калію і магнію глутаматів** виявилася ефективною у разі аритмій, які ускладнюють експериментальний інфаркт міокарда. Цей препарат знижує розвиток некротичних змін у серці щурів під час введення доз ізадрина в токсичних дозах, хоч і не знайшов застосування в умовах коронарної недостатності та інтоксикації аміаком. Біометали сприяють кращому всмоктуванню і транспорту глутаміна, а також взаємодії з рецепторами.

Аналіз літератури показав, що саме поєднання глутамінової кислоти з іншими біометалами становлять інтерес для подальшого поглибленого вивчення. Мала токсичність солей глутамінової кислоти (кальцію глутамінат, магнію глутамінат), властивість їх утворювати комплекси зі строфантинном, дигоксинном та іншими біометалами допускають можливість появи нових підстав для застосування кислоти глутамінової та створення на її основі нових високоефективних лікарських засобів.

У 90-х роках були створені ефективні похідні глутамінової кислоти, деякі з яких увійшли в арсенал лікарських засобів країн СНД. Похідне глутамінової кислоти – глутапірон має протиепілептичні властивості за рахунок нормалізації ГАМК-ергічних процесів і гальмування оксидативного стресу. Декарбоксілази глутамінової кислоти пропонували для лікування цукрового діабету. Нооглютіл-N-15-оксинікотиноіл-L-глутамінова кислота поєднує транквілізуючі і ноотропні властивості і перевершує за антианемічними і протигіпоксичними властивостями пірацетам.

На основі аргініну та глутамінової кислоти розроблений препарат глутаргін. Глутамінову кислоту застосовують у лікуванні перинатальних уражень ЦНС з метою поліпшення мозкового метаболізму (Shabalov & Tsvelev, 2004). Елтацин (L-глутамінова кислота + L-цистин) приймають по 0,1 x 2 рази на день сублінгвально між їжею – курс не менше 2–4 тижнів.

Естрогени. Останнім часом інтерес клініцистів, фармакологів і фізіологів викликають механізми нейропротективної дії естрогенів. Найбільший клас статевих стероїдів – це естрогени. Виділяють природні естрогени, синтетичні естрогени, фітоестрогени і ксеноестрогени. Природні естрогени представлені такими сполуками, як естрон, естрадіол, естріол, які є у людини і у тварин, і забезпечують усю гаму фізіологічних впливів. Синтетичні

естрогени – це штучно створені сполуки, головним чином лікарські препарати, з метою імітації фізіологічної дії гормонів у разі їх нестачі в організмі або необхідності надлишкової, переважної дії. Фітоестрогени – це хімічні речовини, виділені з рослин (ізофлавоноїди, уместани, лігнани), які мають естрогеноподібну активність, внаслідок їх структурної схожості з естрогенами людини і мають спорідненість з бета-естрогеновими рецепторами. Фітоестрогени містяться в багатьох харчових продуктах і рослинах, таких як боби, зерно, горіхи, фрукти, червона конюшина, соя, циміцифуга. Відомо, що корінь циміцифуги містить фракції, здатні зв'язуватися з естрогенними рецепторами і по типу зворотного негативного зв'язку гальмувати циклічне виділення лютеїнізуючого гормону. Екстракт кореня циміцифуги викликає експресію естрогенних рецепторів у преоптичному ядрі гіпоталамуса, при цьому не діючи на матку. Фітоестрогени вважаються природними селективними модуляторами естрогенових рецепторів, які діють як агоністи естрогенів на серцево-судинну систему, кістки, мозок і як антиестрогени на молочну залозу і матку. Широко відомо, що прямий вплив естрогенів на органи і тканини забезпечується рецепторно-опосередкованим шляхом.

Натепер чітко ідентифікуються різні рецептори естрогенів (ER- α , ER- β), які локалізуються в різних органах і тканинах. Так, ER- α локалізуються переважно в яєчниках, матці, печінці, нирках, наднирнику, макрофагах, CD8-T-лімфоцитах (супресори), вентромедіальному і аркуатних ядрах гіпоталамуса. ER- β – у супраоптичних і паравентрикулярних ядрах гіпоталамуса, гіпокампі в області полів CA1 і CA3, зубчастій звивині, неокортексі, базальних ядрах, нюхових цибулинах, ядрі ложа термінальної смужки, шві середнього мозку, мозочку, а також у легенях, кишечнику, сечовому міхурі, лімфоїдній тканині, жировій тканині. Локалізація великої кількості β -естрогенових рецепторів у головному мозку свідчить про їх значну роль у функціонуванні нервових клітин і, як наслідок цього, здійснення вищих мозкових функцій і регуляції життєдіяльності всього організму, що зумовлює пошук перспективних нейропротекторів серед модуляторів β -естрогенових рецепторів. Ранніми експериментальними роботами як вітчизняних, так і зарубіжних авторів показано, що естрогени проявляють нейропротективну активність у разі різних патологій ЦНС. Відомо, що такий препарат, як тамоксифен, проявляє агоніст/антагоністичну активність залежно від дози щодо α -ER і β -ER. У ході експериментальних досліджень встановлено, що внесення у суспензію виділених нейронів з до-

даванням надлишку глутамату (100 мкМ) тамоксифену в концентраціях 0,1 мкМ і 10 мкМ призводило до достовірного зниження кількості клітин з ознаками некрозу. Збільшення концентрації у суспензії тамоксифену до 100 мкМ призводило до зникнення нейропротективного ефекту препарату, що пов'язано, на нашу думку, з даними інших досліджень з тим, що ефект агоніст/антагоніст щодо β -ER залежить від концентрації препарату (Belenichev et al., 2014). Механізм дії тамоксифену в дослідженнях *in vitro* пояснюється, на нашу думку, в обмеженні трансмітерного аутокодіду через посилення афінності ГАМК рецепторів. Це підтверджується і дослідженнями зарубіжних авторів, де висловлюється припущення про домінування в нейропротективному механізмі дії ексайтотоксичної лінії впливу естрогенів на секрецію глутамату і функціонування глутаматних рецепторів. Зокрема, зниження гіперзбудливості за рахунок посилення афінності ГАМК рецепторів. Крім того, естрогени зменшують прояви нейрозапалення за рахунок зниження рівня глутамату, який, своєю чергою, здатний активувати транскрипційний фактор NF- κ B, відповідальний за посилення синтезу прозапальних цитокінів.

Є прямі експериментальні дані – естрогени запобігають спричиненій агоністами глутамінових рецепторів і нейротоксинами LPS (токсини грам-позитивних бактерій) загибелі клітин у культурах глії і нейронів. Модулятори естрогенових рецепторів (тільки 17β -estradiol, 17α -estradiol не працює) переривають трансдукцію сигналу LPS від плазматичної мембрани до внутрішньоклітинних ефекторів і цитоскелету, а естрогеновий рецептор ER- α опосередковує інгібування переміщення в ядро транскрипційного фактора прозапальних цитокінів NF- κ B (Belenichev et al., 2014). Відома здатність тамоксифену і його метаболіту пригнічувати нейротоксичну систему глутамату і надавати нейропротекторну дію при β -амілоїдній амнезії. У дослідженні оцінювали морфологічні зміни в нейронах кори, гіпокампа, переднього мозку, які беруть участь у формуванні когнітивного статусу. Показано, що тамоксифен і 4-гідрокситамоксифен не посилюють викликане глутамат підвищення вмісту внутрішньоклітинного кальцію і активацію NMDA-рецепторів. Крім того, тамоксифен і 4-гідрокситамоксифен блокували викликане 17β -естрадіола глутамат-залежне підвищення концентрації внутрішньоклітинного кальцію. При цьому в культуральних середовищах гіпокампальних нейронів тамоксифен збільшував експресію антиапоптозного протеїну Bcl-2, що свідчить про нейропротекторну дію препарату.

Таким чином, тамоксифен і 4-гідроксітамоксифен частково виявляють властивості агоністів ER у мозку, а в присутності 17 β -естрадіолу («чистого» агоніста ER) вони діють як конкурентні антагоністи ER. Показано, що нейропротективна дія SERM реалізується за рахунок їх позитивного впливу на фактори ендогенної цитопротекції HSP і HIF-білків (Belenichev et al., 2014). На нашу думку, здатність тамоксифену цитрату підвищувати в умовах ішемії головного мозку вміст Hsp 70-білків зумовлена його геномними і позагеномними ефектами.

Нашими попередніми роботами, які узгоджуються з низкою експериментальних робіт зарубіжних дослідників, показана здатність естрогенів і SERM модулювати експресію глобальних чинників транскрипції, відповідальних за синтез Hsp-білків. Крім того, активація SERM β -естрогенових рецепторів головного мозку зумовлює від'єднання від останніх Hsp70-білків, що забезпечує входження цих білків всередину клітини і реалізацію їх біологічної функції. Механізм цієї взаємодії пов'язаний з роллю Hsp 70 у підтримці в неактивному стані естрогенових рецепторів, не пов'язаних з естрогенами (Belenichev et al., 2014). Естрогени та їх аналоги знижують дистрофічні процеси в плаценті, покращують її васкуляризацію, нормалізують матково-плацентарний кровообіг. Застосовуються такі препарати: естрадіолу дипропіонат – для профілактики і лікування гіпоксії вводять внутрішньом'язово по 20 000 ОД (2 мл 0,1% олійного розчину) щодня протягом 15 днів; фолликулін – по 5000 ОД внутрішньом'язово щодня протягом 15 днів; ω сигетін-синтетичний естрогеноподібний препарат вводиться внутрішньом'язово з метою поліпшення життєдіяльності плода (по 2–4 мл 1% розчину) або у вигляді внутрішньовенних інфузій 20 мл 1% розчину в 400 мл 5% глюкози. Курс лікування 10 днів. Сигетін покращує транспортну функцію плаценти, підвищуючи проникність плацентарних судин, надає виборчу спазмолітичну дію на судини матки, не впливаючи на загальну гемодинаміку. Однак стимулююча дія препарату на міометрій обмежує його використання у разі недоношеної вагітності.

Аспарагінова кислота чинить позитивний вплив на колатеральний коронарний кровообіг в ішемізованих органах. Захисна дія аспартату у разі ішемії пов'язана з його швидким включенням у метаболізм тканин. Виражена антиамнестична дія притаманна препаратам, до складу яких входять кислоти глутамінова, аспарагінова, метіонін у різних поєднаннях з нікотиною кислотою. Призначення субстратно-коферментного комплексу у разі гіпоксії міокарда, в який входять препарати індивідуальних амі-

нокислот – аспарагінової (панангін) і глутамінової, а також піридоксальфосфату, призводило до активації «малатного шунта», значного прискорення темпу ліквідації показників ішемічного ушкодження у разі гострої ішемії органів і тканин (Werner et al., 2022). Специфіку нейротропної дії аспарагінової кислоти пояснюють тим, що у синаптичних закінченнях перебувають ферментні системи їх синтезу і системи, що забезпечують їх вивільнення у синаптичну щілину під дією певних стимулів. На постсинаптичній мембрані для молекули L-аспарагінової кислоти є місця специфічного зв'язування, в результаті взаємодії з якими виникає фізіологічна відповідь. Є система зворотного захоплення цих сполук, що регулює їх концентрацію у синаптичній щілині. Аспарагінова кислота входить у композиції для корекції екстрапірамідної недостатності (вітамікст-Р, амінокомпозит-Р, олдарін, амінопуриол). Ці композиції містять набір амінокислот у різних співвідношеннях: глутамін, аспарагінова кислота, лейцин, ізолейцин, цистин і цистеїн та ін. Є також інші композиції (аміновен-Р, прове-Р, цереброн, севіт), які містять набір амінокислот у різних співвідношеннях: α -аланін, гліцин, глутамін, аспараганова кислота асоційована з магнієм, сквален та ін. Так, композитний препарат прове-Р містить суміш амінокислот: глутамін, аспарагінову кислоту, β -аланін, гліцин. Він підвищує вміст гальмівних нейромедіаторів, стимулює енергетичний обмін, нейтралізує токсичні продукти обміну, широко використовується в неонатології для лікування перинатальних енцефалопатій. Добова доза від 100 до 300 мг. Клінічне застосування композитів – лікування перинатальних уражень центральної нервової системи. Під час лікування доношених дітей (40 тижнів гестації) з перинатальним ураженням ЦНС використовувався амінокислотний композит прове-Р. Всі діти надходили у відділення патології новонароджених з неонатального центру на 2–3 тижні життя відразу після завершення комплексу реанімаційних заходів. Вік дітей обох груп, якщо вони входять у дослідження, був порівнянним. Критеріями включення в основну і контрольну групи були: оцінка за шкалою Апгар менше 5 балів на першій хвилині після народження, ультразвукові ознаки гіпоксично-ішемічного ураження головного мозку за відсутності грубих вад розвитку (кисти судинних сплетінь, перивентрикулярне підвищення ехоцильності, перивентрикулярні кисти). Лікування проводили курсами по 10 днів з 5-денною перервою. Добова доза провіта-Р становила 3 капсули (300 мг). Вміст капсули розчиняли у воді кімнатної температури і давали дітям три рази на день до їди. У полови-

ни дітей швидка позитивна динаміка неврологічної симптоматики дозволила обмежити курс лікування цим засобом одним циклом тривалістю 10 днів.

Аргінін належить до полузамінних амінокислот, він був уперше ідентифікований у 1886 році. У 1987 р. група англійських учених на чолі з доктором Монкада показала, що ендотелійрелаксуючий фактор є оксидом азоту. Відомо, що оксид азоту є головною сполукою в регуляції судинного тонуусу, мікроциркуляції та інших життєво важливих процесів. Головним джерелом оксиду азоту є L-аргінін (Shiraseb et al., 2021). Синтез NO відбувається під впливом трьох форм NO – синтетази (NOS): двох конституційних-ендотеліальної (eNOS) і нейрональної (nNOS) і однієї індукованої (iNOS). Цикл синтезу оксиду азоту, який каталізується NO – синтетазою, відбувається в межах одного залізовмісного гемтіолового центру і включає низку послідовних стадій перетворення аргініну, в результаті яких, крім оксиду азоту, утворюється також цитрулен. Проміжним первинним продуктом у разі перетворення L-аргініну під впливом NO-синтетази є N-гідрокси-L-аргінін. Далі N-гідрокси-L-аргінін під впливом супероксидантів продовжує метаболізуватися, генеруючи при цьому оксид азоту. У разі ферментативного окиснення аргініну NO-синтазою окислювачем вважають молекулярний кисень. Інтенсивність ферментативного синтезу оксиду азоту падає у разі зменшення насичення крові киснем. Вважають, що L-аргінін зв'язується з глобулою білка біля залізовмісного гемтіолового центру і надалі залишається координуваним у цьому положенні до утворення NO. Процес відбувається за участю НАДФ Н і кисню. Під час комплексної окисної реакції каталізується ферментом NO – синтазою, фермент приєднує молекулярний кисень до кінцевого атома азоту в гуанідиновій групі L-аргініну. Вивільнення eNOS з плазматичної мембрани, окиснення L-аргініну і синтез NO підвищується під впливом рецепторзалежних (ацетилхоліну, брадикініну, серотоніну, тромбіну, АДФ, глутамату, субстанції Р) агоністів, які підвищують концентрацію кальцію в ендотелії, але може знижуватися під дією рецепторнезалежних антагоністів кальмодуліна (трифторпіразин, калмідазол), гемоглобіну, метгемоглобіну, алкільних і нітропохідних аргініну (Belenichev et al., 2009–2019). Вазодилатуючий ефект L-аргініну, опосередкований NO і завдяки здатності останнього активувати розчинну гуанілатциклазу і цГМФ – залежні протеїнкінази, знижувати до взаємодії кальцію з тропонін-тропоміозинним комплексом, грає дуже важливу роль у підтримці судинного тонуусу, артеріального тиску кардіо- та системної гемодина-

міці. При цьому посилюється вплив інших ендотелійзалежних дилататорів (ацетилхоліну, брадикініну, гістаміну) і гальмуються вазоконстрикторами (ангіотензину II, тромбоксану A2), в тому числі утворення ендотеліну – I вивільнення норадреналіну закінченнями симпатичних нервів, підвищується синтез ендотеліального фактора росту, ангиогенез, гальмується проліферація, міграція клітин непосмугованих м'язів, синтез позаклітинного матриксу. Можливі також прояви антиоксидантної, гіполіпідемічної, антитромбогенної, антиагрегантної дії NO, крім того, оксид азоту бере участь у регуляції дихання.

З огляду на дані, представлені вище, зрозуміло, що недолік NO веде до порушення не тільки судинного тонуусу, підвищення артеріального тиску. Надалі було встановлено, що ендотелій виконує важливу роль не тільки в регуляції тонуусу, а й процесах росту, в процесах адгезії лейкоцитів у балансі профібрінолітичної і протромбогенної активності, а головну роль при цьому відіграє оксид азоту. Тому вважають, що порушення біодоступності NO відіграє ключову роль у дисфункції епітелію під впливом факторів ризику в результаті утиску експресії/інактивації ендотеліальної NO-синтетази (ферменту, який відповідає за синтез NO з аргініну) і зниження синтезу попередника NO – L-аргініну, зменшення на поверхні ендотеліальних клітин щільності рецепторів, подразнення яких веде до утворення NO; підвищення деградації NO. Тому і являють два головних шляхи підвищення синтезу NO: збільшення концентрації в клітці L-аргініну та підвищення експресії eNOS.

Зараз наявна достатня кількість експериментальних і клінічних робіт, які стверджують доцільність застосування L-аргініну у разі захворювань, розвиток яких супроводжується дефіцитом NO. Так, введення L-аргініну у разі експериментальної легеневої гіпертензії новонародженим недоношеним щурам підвищувало вміст оксиду азоту в легенях і функцію дихання. Препарат має антиоксидантний вплив, але не реалізує лікувальний ефект після емболізації, що пов'язували з утворенням пероксинітриду. Препарати L-аргініну не тільки виявляють позитивний вплив на хід гіпоксії, але сприяють поліпшенню метаболічних процесів у мозковій тканині: викликаючи зменшення вмісту продуктів окиснювальної модифікації білка і підвищення систем антиоксидантного захисту та енергозабезпечення мітохондрій на тлі зростання рівня нітрит-аніону в мозку. Аргінін має антиоксидантні властивості, які були пов'язані з його фізико-хімічними особливостями. Виражені катіонні властивості гуанідинової групи, схильні до комплексного утворення протонів і утворення швів

з альдегідами, визначали вплив на процеси перекисного окиснення ліпідів. Крім того, аргінін виступає в ролі головного постачальника сечовини, яка є пасткою вільних радикалів (Shiraseb et al., 2021). Слід зазначити односпрямований вплив L-аргініну та його похідного глутаргіну на прояви гіпоксії, викликаній утриманням тварин у замкнутому просторі і гемічній гіпоксії, викликаній газом. У разі цих патологій зменшувався синтез оксиду азоту в печінці, зростає рівень процесів ліпопероксидації і пригнічувалася активність антиоксидантних і мітохондріальних ферментів.

Лікувально-профілактичний вплив L-аргініну та глутаргіну на патогенетичні прояви гіпоксичної і гемічної гіпоксії характеризувався зростанням рівня синтезу оксиду азоту, зменшенням процесів перекисного окиснення ліпідів відновленням функції системи антиоксидантного захисту та енергозабезпечення мітохондрій у печінці. У разі циркуляторно-гемічної гіпоксії встановлено, що L-аргінін істотно впливає на синтез оксиду азоту, процеси оксидативного стресу і антиоксидантний захист мітохондрій головного мозку. Введення L-аргініну перед початком реперфузійного періоду сприяло зменшенню порушень прооксидантно-антиоксидантного стану та нормалізувало активність аланінін- і аспартатамінотрансфераз. Механізм цього ефекту міг бути зумовлений взаємодією NO з формами кисню, які генеруються у разі реперфузії, головним ефектом було усунення радикалів, зниження цитотоксичності супероксид радикала. L-аргінін попереджав виснаження антиоксидантного потенціалу організму, що мало стабілізуючий ефект на мембрану, обмежуючи проникнення вільних радикалів кисню всередину гідрофобного шару. Можлива пряма протекторна дія NO на печінку пов'язана з пригніченням активності купферовських клітин у разі реперфузії. Під дією ендогенно утвореного NO поліпшувалися умови мікроциркуляції в організмі в постішемичному періоді. Вазодилатація усувала несприятливі наслідки феномена відсутності повторного поліпшення кровообігу в організмі.

Оксид азоту може регулювати споживання кисню клітинами і бере участь в оптимізації метаболізму мітохондрій гепатоцитів у реперфузійний період, тобто отримані факти вказували на важливу роль NO в механізмі протекторного впливу L-аргініну на печінку у системі реперфузії. Бактерицидну дію L-аргініну пов'язували з метаболізмом препарату, який метаболізується окремо від інших кислот, які містяться в рані. Конверсія L-аргініну відбувається як під впливом NO-синтази (індуцибельної і ендотеліальної) і сприяє перетворенню L-аргініну

в L-цітрулен. Синтезується NO за участю NO-синтази, має бактерицидні і протипухлинні властивості. У разі взаємодії з L-аргіназою може утворюватися сечовина і L-пролін, що є субстратом для синтезу колагену в тканинах і поліамінів (путресцин, спермидин, спермін). Останні відіграють важливу роль у регуляції росту, диференціюванні, синтезі ДНК і РНК, що необхідно для регенерації тканин.

Пошкодження периферичних нервів у разі нейропатичного больового синдрому, як і запальний процес у суглобах у разі ад'ювантного артриту веде до сенситизації первинних ноцицептивних ефектів і гіперактивації центральних нейронів системи больової чутливості. L-аргінін грає подвійну роль у ноцицептивних процесах мозку, завдяки утворенню NO за допомогою NO-синтази, так можливо із залученням NO в ноцицептивні реакції в ЦНС і на периферії. Відомо, що в гіперактивації центральної нервової системи значну роль відіграють збуджуючі амінокислоти, завдяки впливу на NMDA рецептори, але останній може активувати NO у разі підвищеної продукції. Одночасно L-аргінін є також прекурсором кіотрофіну – опіоїдного дипептида, який підвищує вивільнення метенкефаліна у спинному і головному мозку, останній надає антиноцицептивний вплив у головному і спинному мозку. Так, у разі травмування і перерізання сідничного нерва і розвитку нейропатичного больового синдрому у щурів L-аргінін надавав профілактичну дію. Введення L-аргініну на тлі модельного нейропатичного больового синдрому зменшувало ступінь розвитку аутономій. L-аргінін мав сприятливу дію на перебіг ішемічних ушкоджень у мозковій тканині, тому що NO в нервовій системі виконує роль медіатора, модулятора нервових процесів, бере участь у регуляції імунного захисту мозку, регуляції мозкового кровообігу у разі запальних, травматичних і пухлинних захворювань.

Аргінін поліпшував мозковий кровообіг, хоча не зменшував ішемічну зону. Аргінін не тільки є попередником NO, він має інгібуючий вплив на процеси розвитку атеросклерозу, блокуючи активацію і адгезію лейкоцитів до ендотелію і адгезію тромбоцитів, синтез протеїнів адгезії VCAM-1. Маркер MCP-1 надає антирадикальну, антиоксидантну дію, пригнічуючи синтез ендотелінін-1, перешкоджаючи надмірному нагромадженню позаклітинного матриксу. Призначення аргініну вагітним жінкам з клініко-лабораторними проявами гіпертензивних розладів легкого та середнього ступеня тяжкості по 1 г всередину 3 рази на день протягом 10 днів. Запропонований метод лікування гіпертензивних розладів у вагітних із застосуванням аргініну дозволяє досягти нор-

малізації кисневотранспортної функції крові шляхом індукції гліколізу і метаболічної трансформації еритроцитів, що супроводжується зменшенням їх середнього обсягу, гематокриту і, відповідно, в'язкості крові. Внаслідок зазначених змін відбувається відновлення фетоплацентарної гемодинаміки і, як наслідок, поліпшуються перинатальні наслідки для плодів і новонароджених (Abramchenko et al., 2011).

Інтерес являє комбіноване застосування L-аргініну і тіотриазоліну. Фармакологічний ефект препарату зумовлений позитивним впливом на синтез, транспорт і біодоступність NO і фізіологічні функції цього молекулярного месенджера. NO є нестабільним, короткочасним радикалом і для його стабілізації і подальшого транспортування передбачені такі механізми, як утворення з тіовмісними низькомолекулярними сполуками стійких S-нітрозольних комплексів. В умовах дефіциту тіольних з'єднань (оксидативний стрес, ішемія, інтоксикація, гіпертонічна хвороба тощо) порушується транспорт NO, тому що він піддається атаці таких АФК, як супероксидрадикал і гідроксилрадикал з перетворенням у цитотоксичний продукт – пероксинітрит. Препарат підвищує рівень відновлених тіолів, зокрема глутатіону, за допомогою активації глутатіонредуктази і прямого відновлення окисненої тіольної групи. Крім того, препарат за рахунок антиоксидантних властивостей запобігає окиснювальній модифікації NO кисневими радикалами. Препарат здатний виступати в ролі транспортної молекули NO, утворюючи нітрозотіоли. Препарат також чинить пряму стимулюючу дію на активність NO-синтази і продукцію NO. Тому комбінований препарат має унікальні властивості надавати протективну дію відносно синтезу і транспорту NO, його біодоступності, що лежить в основі механізмів кардіо- та фетопротекції, надає утеролітичну, антиоксидантну, мембраностабілізуючу, ангіопротективну, гепатопротективну, протизапальну та імуномодулюючу дію.

Комбінований препарат проявляє виражені кардіопротективні і гепатопротективні властивості за рахунок зниження деструктивної дії вільних радикалів і активізації антиоксидантної системи – супероксиддисмутази і глутатіонової ланки тіол-дисульфідної рівноваги (глутатіон, глутатіонредуктаза, глутатіопероксидаза). Крім того, комбінований препарат надає кардіопротективну і гепатопротективну дію за рахунок інтенсифікації мітохондріально-цитозольних шунтів енергії, підвищення рівня АТФ, підвищення експресії факторів ядерної транскрипції, антиапоптичних білків bcl-2, гальмування апоптозу і некрозу. Препарат покращує кровопостачання сер-

ця, печінки, вагітної матки і плодів за рахунок ендотеліопротективних властивостей. Комбінований препарат проявляє гіпохолестеримічну дію. Пригнічуючи експресію прозапальних цитокінів IL-1b, проявляє протизапальну дію. Препарат підвищує клітинний і гуморальний імунітет, підвищує експресію інтерферонів. Фармакологічні властивості NO-мімітичні, вазоділятуючі, утеролітичні, кардіопротективні, гепатопротективні, анаболічні, енерготропні, антиоксидантні (Belenichev & Bila, 2017). Є дані про клінічну ефективність комбінованого застосування тіотриазоліну та аргініну. Тривалість терапії від 6 днів до 3 місяців. Обстежено 120 вагітних пацієнток. 44 із загрозою викидня і із затримкою росту плода на тлі стандартної терапії отримували комбінацію препаратів тіотриазоліну та аргініну (тівортін). 46 вагітних із загрозою викидня і із затримкою росту плода – тільки стандартну терапію. І 30 вагітних були без патології, служили контролем. Тривалість терапії – 14 днів. Встановлено, що включення в комплексну терапію комбінації препаратів тіотриазоліну й аргініну знизила ризик передчасних пологів на 14,6%, а також ускладнення пологів на 22%. Усі новонароджені, матері яких отримували комбінацію препаратів тіотриазоліну та аргініну, за шкалою Апгар і антропометричними показниками не відрізнялися від новонароджених, народжених від матерів групи контролю. У групі вагітних із загрозою викидня і з затримкою росту плода, які отримували тільки стандартну терапію новонароджених мали достовірно нижчу масу тіла (на 800 г) і більш низький бал за Апгар (7,8 проти 8,6 у контролі і в групі з тіотриазолом та аргініном).

Гамааміномасляна кислота (ГАМК) уперше була синтезована в 1883 р. і лише через 67 років у двох незалежних лабораторіях було встановлено, що вона у великій кількості знаходиться в головному мозку. Ще пізніше була визначена її біологічна роль. Встановлено, що ГАМК є основним гальмівним медіатором у нервовій системі. У результаті вивчення фізіологічних властивостей ГАМК і її метаболітів був встановлений широкий спектр її біологічної активності, зокрема її участь у регуляції кровообігу. Інтерес до ГАМК значно зріс, коли були відкриті рецептори, для яких вона є лігандом, а також участь ГАМК-рецепторного комплексу в дії багатьох лікарських засобів, які впливають на функції центральної нервової системи (ЦНС) (Bakhranov & Niyazov, 2022).

У структурі розладів мозкового кровообігу значна роль належить ішемічним і реперфузійним ураженням. Відомо, що у разі ішемічного інсульту

некротична ділянка мозку обмежена зоною з різко зниженим рівнем кровотоку, яка отримала назву півтіні – «penumbra». Ця зона є потенційною мішенню для фармакологічних впливів, оскільки впливаючи на неї можна обмежити зону некрозу, відновити кровотік і функціонування клітин.

Останніми роками в обговоренні питань захисту мозку використовується термін нейропротекція, під яким розуміють вплив на складний каскад біохімічних реакцій, які мають місце в ішемізованій ділянці. Значна увага приділяється ролі збуджуючих нейро-медіаторних амінокислот у патогенезі ішемічного і реперфузійного уражень. Це сприяло встановленню нейротоксичної ролі глутамінової кислоти і підвищенню її рівня у разі ішемії. Було встановлено той факт, що, впливаючи на так звані NMDA-рецептори, глутамат сприяє активації надходження кальцію в клітину, що сприяє її пошкодженню. Дослідженнями встановлено, що рецептори до ГАМК і NMDA-рецептори в умовах ішемії виявляють антагоністичний вплив на метаболічні процеси, які обґрунтовують застосування ГАМК – активних речовин як антагоністів NMDA-рецепторів і відповідно як нейропротекторів. Крім цього, ГАМК-міметики активно впливають на регуляцію тонуусу судин мозку, забезпечуючи адекватну перфузію.

Ще у середині 60-х років ХХ століття С.А. Мирзояном і В.П. Акопяном була встановлена здатність ГАМК підсилювати кровообіг у судинах головного мозку, що супроводжується зниженням тонуусу артерій і артеріол і практично відсутнім впливом на венозний тонуус, який є надзвичайно важливим, оскільки не погіршується відтік з порожнини черепа і не посилює набряк мозку. У судинах мозку виявлені рецептори до ГАМК, на відміну від екстракраніальних судин. Екзогенне введення ГАМК сприяє поліпшенню функціонального стану нейронів, хоча відомо, що гематоенцефалічний бар'єр для ГАМК майже непроникний. Лише близько 2% ГАМК може проникати в тканину мозку. Однак у разі ішемічних, токсичних, запальних процесів, які супроводжуються підвищенням проникності гематоенцефалічного бар'єру, рівень екзогенно введеного ГАМК може значно збільшуватися, хоча це носить індивідуальний характер. Таку низьку проникність ГАМК для мозку дослідники пояснюють тим, що як хімічна сполука ГАМК є неполярною молекулою (цвітеріон), що робить її ліпофобною, а саме нерозчинною в ліпідах, на які багатий гематоенцефалічний бар'єр.

Тому здійснювалися спроби синтезувати її похідні, які здатні були б проникати через ГЕБ. Дійсно, конденсація ГАМК з ніотиновою кислотою (піка-

мілон) привела до практично повного проникнення молекули через гематоенцефалічний бар'єр. Під впливом пікамілону поліпшується мозковий кровообіг, пригнічується спазм судин у відповідь на стрес. Однак взаємодія пікамілону з ГАМК-рецепторами нижча, ніж у самій ГАМК, що зумовлене його впливом переважно на кровообіг. Крім того, встановлена гетерогенність рецепторів ГАМК. Їх поділяють на А і Б підтипи. Саме активація А типу ГАМК – рецепторів супроводжується нейропротекторною дією. Відбувається модуляція СІ струму, який супроводжується гіперполяризацією мембран і вольтаж – залежним обмеженням надходження іонів кальцію в клітину. Саме впливом на ГАМК А – рецепторів пов'язана нейропротекторна дія пірацетаму, оскільки блокада цих рецепторів біккукуліном нівелює його позитивний вплив. Таким чином, основою реалізації нейропротекції є активація ГАМК А-рецепторів. Для цього необхідні препарати, які б могли вільно проникати через гематоенцефалічний бар'єр.

У літературі існують повідомлення, що у разі ішемічного ураження мозку зростає рівень ГАМК (Bakhratov & Niyazov, 2022). Це явище пов'язують з активацією синтезу ГАМК через шунт Роберта і пригніченням експресії генів ГАМК А-дегідрогенази, що є гомеостатичним для клітин мозку, тобто в процесі еволюції природа виробила механізм самозахисту від стресу. Проте, можливо, це є видоспецифічним явищем, оскільки А. Green et al. (1994) не виявлено підвищення синтезу ГАМК у тканині мозку у разі оклюзії сонних артерій. Автори роблять висновок, що ішемія мозку не посилює ГАМК ергічну передачу. Хоча селективний агоніст ГАМК А-рецепторів мусцимол проявляє виразну нейропротекторну дію на моделі тотальної (оклюзія каротидних артерій), фокальної (метод мікросфер і фотохімічний) моделях, але через виражену системну токсичність він не застосовується як лікувальний засіб. Тому, незважаючи на слабку проникність ГАМК через ГЕБ, вона залишається актуальною як лікувальний засіб у розладах мозкового кровообігу. Як лікарський засіб ГАМК використовують під назвою аміналон, гамалон, ГАБА і застосовують у дозах 3–4 г на добу. У разі застосування екзогенної ГАМК у хворих з цереброваскулярною патологією поліпшується неврологічний статус, зменшуються прояви вегетативної дисфункції, нормалізуються когнітивні функції. Широко ГАМК застосовується в дитячій неврологічній практиці, оскільки не виявляє токсичної дії.

У мозку, який розвивається, ГАМК грає важливу роль у регуляції проліферації нервових клітин-попередників, міграції та диференціюванні нових клітин,

подовженні нейронів і формуванні синапсів. Стимулюючи вироблення соматотропного гормону, вона регулює ріст і розвиток дитини (Fine et al., 2014; Ven-Ari et al., 2012). Як лікарський засіб ГАМК застосовується для лікування деяких судинних захворювань головного мозку і належить до ноотропних препаратів. ГАМК не використовується для лікування патологічних станів і нервово-психічних захворювань, зумовлених перинатальною патологією, оскільки її властивості запобігання загибелі ГАМК-ергічних нейронів в умовах гострої перинатальної гіпоксії також невідомі.

Найбільш відомі похідні ГАМК – це 4-аміно-3-(4-хлорфеніл) бутанова кислота – діюча речовина лікарського препарату баклофен і гідрохлорид 4-аміно-3-фенілбутанова кислота – діюча речовина лікарського препарату фенібут (ноофен). Баклофен належить до міорелаксантів, має низку істотних недоліків, зокрема, протипоказань у разі атеросклерозу судин головного мозку, цереброваскулярної недостатності та ін. Фенібут – ноотропний препарат. Описані й інші властивості фенібуту. Наприклад, він проявляє утеродепримуєчий ефект. Гіпоксія під час неонатального періоду розвитку є однією з основних причин виникнення перинатальної патології головного мозку у новонароджених, що часто призводить до дитячої смертності та інвалідності в подальшому онтогенезі. Отримані дані про нейропротективну і протиішемічну дію фенібуту. Крім церебральних ефектів ГАМК, заслуговують на увагу спроби застосовувати цю амінокислоту у разі серцево-судинної патології, оскільки встановлені її кардіозахисні властивості. У розвитку порушень функціонування серцево-судинної системи велике значення має центральний компонент. Встановлено, що стресорний вплив може сприяти появі аритмій у практично здорових людей і в осіб з функціональними розладами, а застосування ГАМК міметичних препаратів сприяє нормалізації функції серцево-судинної системи. Показано, що активація стрес-лімітуючих систем попереджає порушення скорочувальної здатності міокарда і його електричної стабільності. Внутрішньостернальне введення ГАМК – міметика мусцимолу підвищує поріг розвитку аритмій, які провокуються у разі стимуляції гіпоталамічної ділянки, а блокатори цих рецепторів, навпаки, сприяють розвитку аритмій.

Вважається, що антигіпоксичний вплив оксипутирату пов'язаний не з впливом на ГАМК – рецептори, а з метаболічною дією на мітохондрії, оскільки перетворення ГАМК в організмі проходять через стадію бурштинового напівальдегіду (структурного анало-

га оксипутирату) – шунт Роберта. Відомо, що бурштинова кислота в умовах ішемії/реперфузії здатна «монополізувати» дихальний ланцюг мітохондрій, не вимагаючи кисню (в умовах його дефіциту) для окиснення. Ще більш виражену терапевтичну дію в оксипутирату літію, який вказує на те, що солетворюючий агент відіграє не менш важливу роль у реалізації біологічних ефектів препарату. Вивчені наслідки нормобаричної гіпоксії у щурів на 2-й день життя (модель енцефалопатії недоношених дітей) на поведінку і здатність до навчання, а також можливість корекції виявлених порушень введенням похідного ГАМК – саліфену. Показано, що вплив гіпоксії сприяє збільшенню рухової активності в ювенільному віці, а в наступні періоди погіршує здатність до навчання. Введення саліфену після гіпоксичного впливу усуває поведінкові порушення.

Одним з таких препаратів ГАМК є пантогам. З 1995 р. він випускається російською компанією «ПК-Фарма». Пантогам за хімічною структурою являє собою кальцієву сіль D (+)-пантоїл-гамма-аміномасляної кислоти і належить до ноотропних препаратів змішаного типу з широким спектром активності, що визначає його особливе місце серед лікарських засобів. Від інших ГАМК-похідних препаратів пантогам відрізняється збалансованим впливом на центральну нервову систему. Завдяки присутності в молекулі пантогаму пантоїльного радикалу препарат проникає через гематоенцефалічний бар'єр і має виразний вплив на функціональну активність ЦНС. Фармакологічні ефекти пантогаму зумовлені його прямим впливом на ГАМК-рецепторно-каналний комплекс. Препарат має також активуючий вплив на утворення ацетилхоліну, покращує утилізацію глюкози і кровопостачання мозку, підвищує стійкість мозку до гіпоксії, впливу токсичних речовин, стимулює анаболічні процеси в нейронах. В організмі пантогам практично не метаболізується і протягом 48 год. майже повністю виводиться.

Пантогам застосовується у лікуванні неврологічних і психічних захворювань у дітей різного віку в режимі як монотерапії, так і в комбінації з іншими лікарськими засобами. Поєднання м'якого психостимулюючого і помірно седативного ефектів пантогаму дозволяє активувати когнітивні функції у дітей, знижує тривожність, нормалізує сон дитини. Препарат добре переноситься дітьми. У ранньому віці застосування пантогаму в комплексній терапії оптимально у найперших ознаках затримки психомоторного розвитку (ПМР), у тому числі у разі порушень темпу передмовного і мовного розвитку з одного року до трьох років. Володіючи нейрометаболічною, ней-

ропротекторною і нейротрофічною дією, пантогам покращує когнітивні функції, підвищує психічну активність і обсяг пізнавальної діяльності.

Натепер наявні дві лікарські форми пантогама – таблетки і 10% сироп (який не містить цукор). Остання форма може застосовуватися у дітей з перших місяців життя. Пантогам сироп призначали дітям віком 5–12 міс. по 0,5 г 2 рази на день, вранці і вдень за 1–20 хв. до їди протягом 56 днів. Всі діти народилися від жінок з обтяженим акушерсько-гінекологічним і соматичним анамнезом. За даними амбулаторних карт, у всіх випадках відзначалася хронічна внутрішньоутробна гіпоксія. Була виявлена досить висока ефективність пантогаму у вигляді 10% сиропу в лікуванні порушень психомоторного розвитку внаслідок гіпоксичного ураження ЦНС у дітей першого року життя. Показана його добра переносимість та безпека. Встановлено, що пантогам має більш високу ефективність порівняно з кортексином і енцефалоболом (Golosnaya, 2009).

Д-глюконова кислота ($\text{CH}_2\text{OH}(\text{CHOH})_4\text{COOH}$) є природним метаболітом клітин ссавців і в організмі утворюється під час окиснення альдегідної групи D-глюкози. Вона є субстратом пентозофосфатного шляху окиснення глюкози і після фосфорилування перетворюється на фосфорний ефір глюконової кислоти, яка є важливим продуктом життєдіяльності клітин. Фосфорноефірний зв'язок є макроергічним. Подальші перетворення фосфоглюконат призводять до утворення пентоз, проміжних продуктів гліколізу і супроводжуються накопиченням відновлених фосфорильованих піридинових нуклеотидів (НАДФ- H_2). Таким чином, пентозофосфатний шунт є постачальником метаболітів для відновлювальних синтезів пластичних процесів і енергетичного обміну.

Заслужують на увагу можливості субстратної активації пентозофосфатного шунта окиснення глюкози, хоча він тривалий час не розглядався як джерело енергозабезпечення міокарда в умовах ішемії. Проте визнавалося, що його активність найбільш висока в провідній системі серця, і може мати певне значення для підтримки гліколітичної енергопродукції як постачальник високоенергетичних субстратів: гліцеральальдегід-3-фосфату, фруктозо-1,6-дифосфата і фруктозо-6-фосфату. Встановлено, що через 2 год. після оклюзії коронарної артерії активуються ключові ферменти пентозофосфатного циклу – глюкозо-6-фосфатдегідрогенази і 6-фосфатглюконатдегідрогенази в ішемізованій і прикордонній зонах міокарда, їх активність залишається підвищеною (в 20–30 разів) протягом 10 днів. Пентозний шунт окиснення глюкози відповідає за утворення відновлених

форм НАДФ- H_2 , необхідних для відновного синтезу жирних кислот, стероїдів, адреналіну. У реакціях синтезу жирних кислот в умовах ішемії можуть ацептуватися електрони від НАД-Н, що сприяє пролонгації гліколізу.

Оскільки НАДФ- H_2 є продуктом функціонування пентозофосфатного шунта, гіпотеза про поповнення пулу макроергів за рахунок сполуки реакцій пентозного циклу з відновленням пірувату через пряму трансгідрогеназну реакцію підтримується багатьма дослідниками (Chekman et al., 2007–2019; Belenichev et al., 2009–2019).

Розвантаження відновлених еквівалентів можлива і в ході прямої трансгідрогеназної реакції. При цьому може відбуватися генерація АТФ у разі збереження умов, які допускають окиснення НАДН (36 моль АТФ на 1 моль глюкози, яка окиснюється). Пентозофосфатний шунт забезпечує можливість взаємоперетворення гексоз і пентоз. Пентози, які виходять у реакціях шунта, є субстратом для синтезу нуклеїнових кислот, які сприяють активації репараційних процесів у зоні некрозу. В активації ферментів пентозного шляху окиснення глюкози відбувається підвищення споживання глюкозо-6-фосфату, у разі зниженої активності ключового ферменту гліколізу – фосфофруктокінази, що дозволяє таким чином шунтувати цей шлях, поставляючи субстрат для подальших реакцій. У цьому відношенні пентозофосфатний шлях окиснення глюкози вельми вигідний. Він залежить лише від наявності глюкозо-6-фосфату і цитозольного пулу НАДФ- H_2 . Такі субстрати легко залучаються до синтетичних процесів, які зумовлюють економічність шунта: рано вивільняється CO_2 і відбувається ресинтез 5 молекул глюкозо-6-фосфату з 6, що залучені до реакції.

Таким чином, цей шлях практично є автономним і самодостатнім – ззовні потрібно надходження тільки 1 молекули глюкозо-6-фосфату. Заслужує на особливу увагу встановлений факт енергозабезпечення реакціями пентозофосфатного шляху сарколемного калій-натрієвого насосу. У реакціях пентозного циклу утворюються основні продукти, які залучаються до реакції гліколізу – фруктозо-1,6-дифосфат, гліцерол-3-альдегід, глюкозо-1-фосфат. Утворення фруктозо-1,6-дифосфату зберігає 2 молекули АТФ. Дослідження його ефективності проводилися багатьма дослідниками. Активність пентозофосфатного шляху окиснення глюкози більше у провідній системі серця, залозистої і жирової тканини. У провідній системі серця енергія, яка утворюється у роботі пентозофосфатного шунта, забезпечує функціонування іонних насосів і підтримку іонного гомеостазу провідних клітин.

Проведено експериментальні та клінічні дослідження, які встановили антигіпоксичні й анти-токсичні властивості глюконатів. Новий вітчизняний препарат **Мембратон** є яскравим представником зазначеного класу лікувально-профілактичних засобів. Активними діючими компонентами препарату є ГАМК і магнієві сполуки глюконової кислоти. ГАМК і її метаболіти мають широкий спектр біологічної активності, зокрема беруть участь у регуляції кровообігу. Відкрито рецептори, для яких вона є лігандом, а також участь ГАМК-рецепторного комплексу в дії багатьох лікарських засобів, які впливають на функції центральної нервової системи (ЦНС). Глюконова кислота належить до ряду цукрових кислот, одержуваних під час окиснення альдегідної групи глюкози. Вона є субстратом пентозо-фосфатного шляху окиснення глюкози. Фосфорильована форма з макроергічним зв'язком глюконової кислоти є важливим продуктом життєдіяльності клітин. Подальші перетворення фосфоглюконату призводять до утворення пентоз, проміжних продуктів гліколізу і супроводжуються накопиченням відновлених форм фосфорильованих піридин-нуклеотидів (НАДФ Н₂).

Відомо, що пентозофосфатний шунт є постачальником метаболітів для відновлювальних синтетичних, пластичних процесів і енергетичного обміну. Роль пентозофосфатного циклу в забезпеченні життєдіяльності клітин особливо збільшується в умовах патології – гіпоксії, ішемії, запаленні, окислювальному стресі та ін. Важко переоцінити роль іонів калію і магнію в підтримці електрофізіологічних властивостей, процесах енергозабезпечення, реалізації циклу систола-діастола, підтримці судинного тону (артеріального тиску) та інших життєво важливих процесів.

З урахуванням вищевикладеного та даних літератури про те, що серцево-судинна та інша патологія, як правило, супроводжується дефіцитом магнію в клітинах, можна дійти висновку, що застосування препарату Мембратон, який є також джерелом зазначених іонів, може бути одним з патогенетично обґрунтованих підходів впливу на метаболічні процеси, енергопостачання та іонний гомеостаз у патологічно змінених клітинах міокарду, мозку та інших тканин і органів.

З огляду на той факт, що похідні ГАМК погано проникають через гематоенцефалічний бар'єр, дослідники звернули увагу на похідні **гамма-оксимасляної кислоти (ГОМК)**, які легко проникають у ЦНС. Першою такою сполукою став натрію оксибутират, який у пренатально алкоголізованих щурят активує гіпотетичні ГАМК-рецептори, розташовані

на ДА-синтезуючому нейроні. Внаслідок цього відбуваються активація цГМФ, синтез ДА, посилення вивільнення ДА. Подібний механізм виявлено у похідного глутамінової кислоти – нооглютилі. Активація ГАМК-рецепторів призводить до підвищення трансмембранної провідності іонів хлору. Практично всі нейрони ЦНС гіперполяризуються під впливом ГАМК внаслідок збільшення вмісту іонів хлору в гальмівних синапсах. Вважається, що ГАМК відповідальна за гальмування середньої тривалості в корі головного мозку і гіпокампі, в підкіркових ядрах, мозочку, стовбурі головного мозку, а також у довгастому і спинному мозку. Нейрони, які синтезують ГАМК, більш чутливі до гіпоксії та інших метаболічних порушень, ніж інші нейрони ЦНС. Натрію оксибутират за будовою близький до ГАМК, але краще проникає через гематоенцефалічний бар'єр. ГОМК, яка має наркотичну, седативну, снодійну, міорелаксуючу, антигіпоксичну, ноотропну дію, широко застосовують в анестезіології для неінгаляційного наркозу, для вступного та базисного наркозу, у разі постопераційного психозу, важких гіпоксичних станів, в офтальмології у разі первинної відкритокутової глаукоми, в неврології і психіатрії у разі токсичного і травматичного пошкодження ЦНС, невротичних розладів, психозів і порушень сну.

Гліцин. Раніше гліцин, як і ГАМК, вважали основним гальмівним медіатором у ЦНС людини і тварин, що інгібує, який пов'язували зі специфічними гліциновими рецепторами, конкурентно і селективно блокуються стрихніном і відкривають хлорний канал у синаптичній мембрані. Наприкінці 80-х років було доведено участь гліцину в позитивній регуляції NMDA-рецепторів. Пізніше було встановлено, що гліцин у субмікромолярних концентраціях посилює NMDA-викликані відповіді нейронів у культурі тканин. Було зафіксовано, що величина NMDA-індукованих струмів у нейронах зменшувалася у двох випадках: у разі видалення ізольованих нервових клітин від материнської колонії і у разі збільшення швидкості перфузії культури. Це, ймовірно, пов'язано з тим, що культуральна тканина виділяє невідому речовину, потенціюючу NMDA-відповіді швидко, що віддаляються або розпадаються у зазначених вище ситуаціях. Після випробувань певного набору сполук, які містяться в культуральному середовищі, було встановлено, що цією «невідомою» речовиною, яка посилює NMDA-індуковані струми, є не що інше, як найпростіша амінокислота – гліцин. Цей ефект гліцину проявляється в низьких концентраціях (100-300 нМ), що приблизно в 10 разів менше, ніж

потрібно для активації гальмівного, стрихнінчутливого рецептора.

Гліцин і його аналоги підвищують виживання тварин у експериментальній ішемії мозку. Надалі аналогічні результати були отримані в досліджах з нейронами гіпокампу, з гранулярними клітинами мозочка, нейронами стриатума. Активація гліцинового сайтів є необхідною умовою для нормального функціонування NMDA-рецепторно-іонофорного комплексу, що підтримує гіпотезу про гліцин як коагоніста рецепторів ВАР NMDA типу.

У разі введення в оцити матричної РНК з первинної культури мозку щура і подальшої експресії генетичного матеріалу була отримана можливість вивчення процесу активації NMDA-рецепторів у середовищі, позбавленого гліцину. Виявилось, що в цих умовах NMDA-індуковані відповіді виникали тільки у разі додавання у середовище гліцину.

Ці дані підтвердили, що гліцин є коагоністом NMDA-рецепторно-іонофорного комплексу, таким чином, для відкриття іонного каналу потрібно зв'язування відповідних агоністів як з глутамат-, так і гліцин пізнавальними сайтами.

Гліцин і його аналоги можуть посилювати нейрорепердачу, опосередковану NMDA-рецепторами, у мозковій тканині *in vivo*. Було встановлено, що D-серин посилював збудження нейронів, індуковане мікроіонофоретичним підведенням NMDA, у таламусі або в червоному ядрі. Гліцин також потенціював NMDA-викликане виділення цГМФ з клітин мозочка щурів. Однак в інших досліджах *in vivo* і на зрізах тканини мозку дорослих щурів не вдалося показати потенціюючий ефект самого гліцину на NMDA-індуковані відповіді. Ці результати свідчать про те, що концентрація гліцину в нормальних умовах, ймовірно, цілком достатня для повної активації гліцинового сайту. Проте цілком можлива й інша ситуація – NMDA викликає викид гліцину з нейронів або глії до рівня, що насичує гліциновий сайт. Глутамат і гліцинрозпізнаючі сайти NMDA-рецепторно-канального комплексу аллостерично впливають один на одного, змінюючи внутрішню активність агоністу, а не його афінність. Частковий агоніст, займаючи один з розпізнаючих сайтів, викликає такі конформаційні зміни всього рецепторного комплексу, які призводять до збільшення швидкості утворення комплексу другого коагоніста з рецептором. Висловлюється припущення, що NMDA-рецептори існують у двох конформаційних станах – з перевагою агоніста і перевагою антагоніста. Роль гліцину як коагоніста полягає в тому, що він перетворює антагоністпере-

важаючу конформацію рецептора на агоністпереважаючу.

Висловлюється думка, що і кінуренова кислота зрушує рівновагу в бік збільшення частки конформації, що надає перевагу гліцину. Особливо слід відзначити, що участь гліцину – необхідна умова активації рецепторного комплексу, що дозволяє розглядати гліцинзв'язуючий сайт як елемент структури NMDA-рецепторно-іонофорного комплексу, через який можлива його фармакологічна регуляція. Встановлено, що центральні гальмівні шляхи мають гліцинергічний характер. Вважається, що гліцин і стрихнін віднімаються з двома різними рецепторними сайтами, які, проте, взаємодіють між собою.

Гліцин застосовують у зв'язку з його ноотропною, седативною і антиалкогольною дією, можливо, у зв'язку з впливом на альфа-1-адренорецептори. Є обмежений досвід його призначення вагітним жінкам у разі гіпертонічної хвороби. Відомі суміші і вітамінні комплекси, в які входить гліцин. Гліцин, як і глутамінова кислота, є нейротропною сполукою, яка бере участь у біосинтетичних процесах, виведенні бензойної кислоти. Гліцин входить до складу препарату віцеїн для лікування старечих, міопатичних, променевиких, контузіонних катаракт. Він також входить до складу бетаїну – одного з компонентів таблеток ацидин-пепсину. За допомогою методів системного аналізу показано, що гліцин і його похідне N-ацетилгліцинамід надають виразний позитивний вплив на процес навчання.

З метою посилення нейропротективних ефектів гліцину була створена композиційна лікарська форма, яка містить в експериментально обґрунтованих співвідношеннях солі магнію, гліцин і ГАМК з назвою магнелонг та вивчена його нейропротективна дія в умовах перинатальної гіпоксії та ГПМК (Belenichev et al., 2009–2019). Розроблена та вивчена комбінація гліцину і тіотриазоліну. Фармакологічний ефект комбінованого препарату зумовлений взаємопотенціюючим впливом тіотриазоліну і гліцину на генерацію і передачу імпульсу в збуджуючих і гальмівних синапсах (за рахунок зниження гіперзбудження глутаматних рецепторів і підвищення активності гальмівної ГАМК-ергічної системи), а також на енергетичний метаболізм головного мозку і процеси детоксикації. Комбінація тіотриазоліну з гліцином підвищує стійкість нейронів до гіпоксії за рахунок гальмування гіперзбудливості NMDA-глутаматних рецепторів (потенціювання Red / Oxi – механізму), а також за рахунок посилення ГАМК-ергічних властивостей гліцину, і підвищення концентрації ГАМК в головному моз-

ку. Комбінація тіотриазоліну і гліцину підвищує стійкість нейронів до гіпоксії за рахунок посилення функціонування компенсаторних механізмів вироблення АТФ (ГАМК-шунт). Тіотриазолін за рахунок антиоксидантних властивостей підсилює здатність гліцину знижувати чутливість α_1 -адреноблокаторів судин головного мозку до катехоламінів і підвищує центральні α_1 -адреноблокуючі властивості останнього, що в кінцевому підсумку сприятливо позначається на поліпшенні церебральної гемодинаміки. Взаємопотенціююча дія тіотриазоліну і гліцину буде проявлятися і стосовно когнітивно-мнестичної функції ЦНС (за рахунок посилення енергетики нейронів і експресії факторів ядерної транскрипції). Препарат планується застосовувати у разі судомної готовності у недоношених дітей, а також як ноотроп і нейропротектор у комплексній терапії гіпоксичної енцефалопатії новонароджених.

N-ацетилцистеїн є потужним антиоксидантом і залежно від дози пригнічує оксидативний стрес у клітинах, у т.ч. і нервової тканини. Виявлена здатність N-ацетилцистеїну інактивувати АФК і цитотоксичні форми NO за рахунок утворення нітрозотіолів, а також за рахунок зниження експресії iNOS. Зниження експресії iNOS під дією N-ацетилцистеїну можна пояснити не тільки його здатністю зв'язувати АФК, що бере участь в її експресії, але і здатністю утвореного з ацетилцистеїну глутатіону переривати IL-1b-залежні механізми експресії цього ензиму (Belenichev et al, 2020). N-ацетилцистеїн легко, на відміну від інших прекурсорів глутатіону, проникає в мітохондрії, особливо на тлі її дисфункції, і призводить до збільшення внутрішньомітохондріального глутатіону. Нормалізуючи функціонування нітродергічної системи мітохондрій мозку за рахунок обмеження активності NOS, за допомогою зниження її індукційної форми, ацетилцистеїн, можливо, буде гальмувати NO-залежні механізми нейроапоптозу у разі ішемії і гіпоксії.

Виявлена нейропротективна активність ацетилцистеїну в умовах перинатальної алкоголізації. Було встановлено, що призначення ацетилцистеїну щурятам, які перенесли перинатальну гіпоксію, призводить до пригнічення експресії мРНК iNOS в гіпокампі і сенсомоторній зоні кори головного мозку. Зниження експресії iNOS можна пояснити здатністю N-ацетилцистеїну зв'язувати АФК, які беруть участь в її експресії, а також здатністю утвореного з ацетилцистеїну глутатіону переривати IL-1b-залежні механізми експресії iNOS (Belenichev et al., 2020). Також зниження експресії iNOS можна пояснити здатністю АЦЦ послаблювати активацію ядерно-

го фактора NF- κ B, який контролює експресію генів апоптозу і клітинного циклу.

Глутаредоксин (Grx-1). Глутаредоксин є одним з найбільш значущих ферментів у процесах відновлення дисульфідів і деглутатіонілювання. В умовах окиснювального стресу Grx бере участь у процесі S-глутатіонілювання, тоді як у разі зниження дії окиснювального стресу каталізує реакцію деглутатіонілювання. Глутаредоксин здійснює GSH-залежне відновлення у білках окиснених залишків цистеїну (Cys – SOH, Cys – SO₂H), усередині і міжмолекулярних дисульфідних зв'язків (-S-S-) до редокс-активного тіолового стану.

Білки, які містять тіоли, поширені в клітинах. До них належать ферменти енергетичного обміну (фосфоглюкокіназа, глицеральдегід-3-фосфатдегідрогеназа, α -кетоглутаратдегідрогеназа, I комплекс дихальних ферментів), ферменти сигнальних каскадів (протеїнкіназа A, протеїнкіназа C α , протеїнтірозинфосфатаза 1b, протеїнфосфатаза 2A), чинники транскрипції (NF κ B, NIF1, AP1) і багато інших. Окиснювальне зрушення редокс-потенціалу клітин призводить до утворення дисульфідних зв'язків як усередині білкових молекул, так і між білками, а також білком і глутатіоном. Утворення змішаних глутатіон-білкових дисульфідів (S-глутатіонілювання) розглядають як регуляторний редокс – механізм, який модулює активність тіолових білків і зв'язані метаболічні шляхи, сигнальну трансдукцію і генну експресію. Проте тривале накопичення окиснених і глутатіонільованих білків пов'язане з активацією в клітині апоптотичних шляхів. У системі Grx електрони переносяться з НАДФ H-до глутатіонредуктази, потім на окиснений глутатіон з утворенням ВГ, який, своєю чергою, відновлює окиснений глутаредоксин. Субстратами для Grx є дисульфідні і змішані дисульфідні. Відновлення дисульфідів, що каталізує Grx, може йти двома шляхами – монотіольним і дітіольним за участю, відповідно, одного або двох залишків Cys в активному центрі. Відновлення змішаних дисульфідів білків або глутатіонільованих білків, яке відбувається за монотіольним механізмом, отримало назву «деглутатіонілювання». Монотіольний механізм, що призводить до деглутатіонілювання, є, мабуть, найбільш загальною функцією глутаредоксину. Глутаредоксин є донором електронів для рибонуклеотидредуктази, грає роль у клітинному диференціюванні/ проліферації, має антиапоптотичні функції разом зі здатністю відновлювати дигідроаскорбат до аскорбата. Всі ці реакції протікають за монотіольним механізмом. Глутаредоксин грає важливу роль у захисті клітин від апоптозу за допомо-

гою різних механізмів, наприклад, було описано значення глутаредоксину в регулюванні редокс статусу серин/треонін кінрази Akt, по GSH-залежному механізму за допомогою дефосфорилювання і інактивації Akt. Описана інгібуюча здатність глутаредоксина на ASK1 кіназу активність. Глутаредоксин чинить активуючу дію на транскрипційні фактори.

Таким чином, глутаредоксин вносить істотний внесок в антиоксидантний захист клітин від деструктивного впливу окисного стресу, що викликає утворення внутрішньо-та міжмолекулярних дисульфідних зв'язків у білках, окиснення функціональних SH-груп з утворенням сульфонової кислоти і наступної протеосомальної деградації білка. Курсова терапія рекомбінатним препаратом глутаредоксина призводить до статистично значимого підвищення вмісту протизапального IL-4 у головному мозку щурят після перинатальної гіпоксії. Таке підвищення IL-4 пригнічує прозапальну активність макрофагів і секретцію ними TNF- α і IL-1 β . Це виражається в достовірному зниженні вмісту TNF- α під дією глутаредоксину. Описані зміни співвідношень між протизапальними і прозапальними цитокінами, перше обмежує локальну запальну реакцію в зоні ішемічної напівтіни, що підвищує шанси нервової клітини на виживання, і друге запобігає цитокін-опосередкованому підвищенню активності індуцібельної NOS. Останнє виявляється у зниженні гіперпродукції токсичних дериватів оксиду азоту. Призначення глутаредоксину надавало позитивний ефект на концентрацію HSP₇₀ білків у головному мозку починаючи з 1 доби життя тварин, які перенесли перинатальну гіпоксію. Подібний механізм дії глутаредоксину зумовлений його участю в нормалізації ТДР і, як наслідок, стабілізації білка та активації експресії гена *hsp70* в нейронах під дією препарату (Belenichev & Vila, 2017).

Метіонін завдяки його рухомій метильній групі має ліпотропний ефект, сприяючи синтезу холіну, з недостатнім утворенням якого пов'язані порушення синтезу фосфатидилхоліну. Бере участь в утворенні адреналіну, креатину, активує гормони, вітаміни B1, C, B₆. Метіонін як донатор метильних груп підвищує дезінтоксикаційний потенціал печінки, і його застосовують у разі токсичних уражень головного мозку, хронічного алкоголізму, гіпоксичної енцефалопатії, а також гіпоксичної енцефалопатії новонароджених (Chekman et al., 2009; Semina & Stepanova, 2015; Shabalov & Tsvelev, 2004).

Триптофан, як і попередні сполуки, – незамінна кислота, яка в організмі перетворюється на триптамін, серотонін і нікотинуову кислоту, включається

в біосинтез НАД і НАДФ і є необхідним інтермедіатом для нормального функціонування метаболічних систем організму. На основі триптофану створені препарати з антидепресивним, протиепілептичним, снодійним і гіпотензивним ефектами. Триптофан входить до складу комбінованих препаратів для лікування захворювань печінки та ожиріння. Він надає противиражкову дію, що може бути пов'язано з активацією синтезу простагландинів. Отримано дані про фармакологічну дію коомбінації триптофану і тіотриазоліну. Фармакологічна дія зумовлена взаємопотенціюючою дією тіотриазоліну і триптофану на перебіг нейрохімічних процесів, які призводять до підвищення синтезу мелатоніну і серотоніну, а також потенціювання нейроантиоксидантної дії і Red / Охі-опосередкованого модулюючого впливу тіотриазоліну на серотонінові і дофамінові рецептори. Комбінований препарат планується застосовувати у разі порушень когнітивних функцій у разі гіпоксичної енцефалопатії новонароджених, а також органічного ураження головного мозку, у разі порушень сну і когнітивних розладів у разі епілепсії у дітей, як протитривожний і вегетокоригуючий засіб у складі комплексної терапії.

Карнозин – бета-аланіл-гістидин отриманий у 1900 р В.С. Гулевичем. Дипептид не включається в білкові структури так само, як ансерин (метилкарнозин) і глутатіон (гамма-глутамілцистеїнілгліцин). Карнозин у м'язах людини міститься до 100 мг% маси вологої тканини і є одним з найбільш важливих ендогенних адаптогенів з групи дипептидів. Різні похідні карнозину мають антиоксидантну активність, яка зумовлена пригніченням генерації АФК. У результаті виникають локальні реакції і глибокі зміни клітинної відповіді, зокрема, активація систем цитокінових реакцій, стимуляція ранозагоювальної активності й адаптація до стресу. У карнозину відзначений зв'язок між антиоксидантною і радіозахисною активністю. Дослідження ролі компонентів карнозину в обмінних реакціях показало, що альфа-гістидин є резервом для синтезу гістаміну, а бета-аланін включається у синтез колагену і нуклеїнових кислот. Антиоксидантні властивості карнозину і його вплив на розвиток запальних реакцій і імунний статус послужили основою для спроб його використання як стимулятора регенеративних процесів. Карнозин є потужним нейроантиоксидантом і захищає нейрони від надлишку АФК (Belenichev et al., 2016). Карнозин гальмує гіперекспресію iNOS у нейронах гіпокампа у разі ішемії головного мозку. Карнозин (100 мг/кг), який вводився вагітним тваринам в умовах моделювання перинатальної гіпоксії, сприяв

гальмуванню апоптозу нейронів гіпокампу, збереженню мітохондрій нейронів і пригніченню оксидативного стресу в головному мозку новонароджених (Belenichev et al., 2016).

Фармакологічні властивості **нікотинаміду** можна віднести до вітамінних препаратів метаболічного типу дії, тому що саме у нього, як у жодного іншого метаболітотропного препарату, спостерігається такий широкий спектр фармакологічної активності. Метаболічна дія нікотинаміду пов'язана з тим, що препарат являє каталітично активну групу нікотинамідних коферментів, яка відіграє важливу роль практично у всіх енергетично залежних процесах. Нікотинамід так само, як і його аналог – нікотинова кислота, є вітаміном РР або В₃, відіграє важливу роль у життєдіяльності організму (Chekman et al., 2008). Нікотинамід є простатичною групою нікотинамідних коферментів – кодегідрози I (дифосфопіридиннуклеотид – НАД) і кодегідрози II (3-фосфопіридин-нуклеотиду – НАДФ), які переносять водень та здійснюють окиснювально-відновні процеси. Дегідроза II бере участь також у перенесенні фосфату. Останні три десятиліття нікотинамідні коферменти привертають увагу не тільки біохіміків, але і фармакологів і клініцистів. Це зумовлене їх розповсюдженням у тканинах організму, а так само участю в енергетичному і пластичному обміні клітин. Синтез НАД вивчений у тканинах печінки, серця, молочних залоз, в ацидних клітинах Ерліха, в мітохондріях (Chekman et al., 2007–2019).

Дослідження ферментативного розщеплення нікотинамідних коферментів дозволили знайти чотири ферментні системи, які беруть участь у деградації НАД. Насамперед до них належать нуклеозідаза або НАД-глюкогідролаза (НАД-гідролаза, НАД-аза), яка розриває в молекулі НАД нікотинамід-рибозидний зв'язок з утворенням вільного нікотинаміду і аденозид-фосфатрибози. Дуже висока ферментативна активність ферментів легень, селезінки, мозку, печінки і серця інших ссавців. Інший не менш важливий шлях розщеплення нікотинамідних коферментів каталізується пірофосфатазою, яка виявлена в печінці, серцевому м'язі, мозку і гідролітично розщеплює в молекулі НАД-пірофосфатний зв'язок з утворенням двох мононуклеотидів – мононуклеотид-амід-нікотинової кислоти і аденілової кислоти.

Вміст нікотинових коферментів у тканинах різний. З усіх тканин тваринного організму найвищий вміст нікотинамідних коферментів виявлено в печінці, на другому місці – серце, потім наднирники, нирки, діафрагма, молочна залоза, головний мозок, селезінка, підшлункова залоза, легені. У клітинах,

які нормально функціонують, НАД, як правило, перебуває в окисненому стану; НАДФ, навпаки, за тих же самих умов перебуває у відновленій формі. Це означає переважання механізму, який окиснює НАД-Н, і цей механізм перенесення електронів є головним джерелом енергії функції клітин. У разі НАДФ, навпаки, превалюють відновлювальні механізми. Це відображається і на просторовому роз'єднанні ферментів всередині клітини: НАДФ-Н повинен знаходитися в тих зонах клітини, де є сильний відновлювальний потенціал, НАД – навпаки. У разі багатьох патологічних станів є істотні зміни як у рівні нікотинамідних коферментів, так і у співвідношенні окисненої та відновної форм. У разі аноксії, спровокованої експериментальним порушенням коронарного кровообігу, спостерігається зниження, головним чином, НАД у міокарді. У разі гіпоксії міокарда та головного мозку у печінці і мозку так само зменшується загальна концентрація піридинових коферментів, змінюється їх співвідношення в бік превалювання відновлених форм. Такі зміни пов'язані з порушенням кінцевого етапу окиснення в результаті дефіциту кисню і обмеження можливості його використання (Chekman et al., 2008).

У разі розвитку ембріона (2-тижневих шурів) вміст усіх нікотинамідних коферментів у печінці збільшується. Збільшується активність нікотинамідмононуклеотид – аденілтрансферази – ферменту, який синтезує НАД у процесі ембріонального і постнатального розвитку. Концентрація НАД в еритроцитах людини з віком зменшується, що, ймовірно, пов'язано зі зміною проникності клітинних мембран.

Слід зазначити, що дія НАД на коронарний колатеральний кровообіг подібно малату і характеризується як підвищенням такого показника, так і скорочувальною активністю міокарда. Встановлено, що НАД перевершує за впливом на скоротливу активність міокарда інтермедіатори циклу Кребсу. У роботах відображена раціональність з'єднань нікотинаміду із серцевими глікозидами з метою зниження їх токсичності. Вплив нікотинаміду на різні системи і органи може бути пов'язаний з процесами пригнічення перекисного окиснення ліпідів (Chekman et al., 2008).

Слід зазначити, що нікотинамід у малих дозах збільшує утилізацію глюкози і активує глікогеназу. У великих дозах цей ефект у нікотинаміду не реалізується. Далі було підтверджено в клініці, що нікотинамід повністю нормалізував показники внутрішнього глюкозотолерантного тесту з «діабетичним типом» (толерантності до вуглеводів). Нікотинамід

є інгібітором (АДФ-рибоза) – синтетази бета-клітин підшлункової залози. У дослідженнях на щурах нікотинамід запобігає розвитку аллоксанового діабету. У разі цукрового діабету першого типу нікотинамід продовжує період ремісії.

Нікотинамід, який є попередником НАД, у великих дозах пригнічує ліполіз у жировій тканині, синтез і секрецію ЛПОНП у печінці, знижує рівень ЛПДНЩ і ЛПВЩ у сироватці крові і збільшує рівень ЛПВП. Як у дозах, що обчислюються в міліграмах, так і у великих дозах нікотинамід проявляє судинорозширювальний ефект. У разі одноразового парентерального, але не перорального введенні, препарат діє як фібринолітик.

Встановлено, що нікотинамідні коферменти – об'єкт впливу нейротропних засобів (Chekman et al., 2008). Нікотинамід регулює електрогенез мозку, впливає на потенціал спокою і спонтанну електричну активність, скорочення гладких м'язів. Встановлено вплив нікотинамиду на нервово-м'язову передачу в холінергічному синапсі у структурному синапсі і глутамінергічному синапсі. Визначено взаємодію нікотинамиду з пресинтетичними рецепторами і можливість регуляції звільнення медіатора й одночасно коригуючий вплив на окислювальний обмін клітин кори головного мозку. В експерименті встановлено доцільність включення нікотинамиду у схеми лікування периферичних нейропатій у разі стрептозонового діабету. Завдяки впливу препарату на ГАМК-ергічні рецептори нікотинамід спільно з ГАМК значно збільшує швидкість кровообігу в мозку кішок. Показано взаємодію нікотинамиду з бензодіазепіновими рецепторами синаптичних мембран. Вищесказане пояснює протисудомну ефективність нікотинамиду у разі вогнищевої і генералізованої епілептичної активності в корі головного мозку. У зв'язку з цим нікотинамід розглядається зараз як один з можливих ендогенних легандів бензодіазепінових рецепторів. Доведена його регулююча участь у разі стресових ситуацій, гіпоксії, епілепсії. Визначена протисудомна активність як нікотинамиду, так і його похідних, що реалізується завдяки активізації ГАМК-ергічних систем і гальмівного контролю ГАМК.

Використання нікотинамиду у недоношених щурів впливало на зниження інтенсивності оксидативного стресу і збільшення активності ферментів як у материнському організмі, так і в легеневій тканині плода. Це свідчить про можливість використання нікотинамиду з метою запобігання розвитку мембранодеструктивних процесів у легенях плода і новонароджених.

У похідного нікотинамиду – нікотинамідгіпоксантингідроксида визначається здатність *in vivo* і *in vitro* змінювати імунні реакції. Так, речовина підсилює реакцію бласттрансформації лімфоцитів крові і стимулює продукцію лімфоцитів (Chekman et al., 2008). Таким чином, отримані результати з вивчення кардіо- та нейропротекторних властивостей нікотинамиду дозволяє зробити висновок, що нікотинамід зумовлює зменшення пошкодження мітохондрій вільними радикалами і АФК, супроводжує активацію антиоксидантних ферментів систем захисту. При цьому найбільш ефективно збільшується активність НАД-Н ДГ і НАДФ-Н ДГ. Фізико-хімічні дослідження дозволили так само виділити НАДФ як одне зі з'єднань, яке виразно реагує з нікотинамідом. Нікотинамід утворює комплекси з цАМФ, холестерином, орнітином гідрохлоридом, аспарагіноюю і глутаміноюю кислотами, що має певне значення для визначення антиоксидантних властивостей. Нікотинамід активно утворює комплекси з катіонами біометалів, що є модуляторами обмінних процесів в організмі.

Отримані в попередніх дослідженнях результати щодо нормалізуючого впливу нікотинамиду на показники енергетичного обміну, перекисного окиснення ліпідів у разі токсичного впливу на міокард антрациклінових антибіотиків пояснює шляхи реалізації протекторного впливу препарату. Комплексоутворюючі властивості нікотинамиду сприяють, з одного боку, меншому внеску іонів заліза у стимуляцію перекисного окиснення ліпідів у разі введення препаратів, з іншого – супроводжують захист металоферментів, тобто утворюють підтримку енергозабезпечення міокарда для кращого поєднання процесів скорочення серцевого м'яза.

Проведені дослідження, наведені експериментальні власні результати і дані літератури є підставою для обґрунтування можливості включення нікотинамиду у схеми лікування антрацикліновими антибіотиками онкологічних, гематологічних захворювань з урахуванням його протекторної та адаптаційної дії.

Наведеними дослідженнями встановлені основні закономірності міжмолекулярних взаємодій нікотинамиду з компонентами біомембрани. Визначена група біолігандів, які утворюють найбільш специфічні комплекси з цим препаратом. Відома промоутерна роль заліза в активації вільнорадикальних процесів і встановлена здатність нікотинамиду утворювати комплекси із залізом. Можна припустити, що молекулярний механізм дії нікотинамиду в організмі відбувається за рахунок міжмолекулярної взаємодії з компонентами біомембран. Ковалентний зв'язок

між нікотинамідом і рецептором здійснюється, можливо, за допомогою двовалентного металу (заліза і міді), що полегшує утворення конформаційного стану рецептора і іонних каналів. Величини констант стійкості комплексів нікотинаміду з елементами біомембран і біометалами дозволяє допускати рецепторно-індуковану перебудову біомембран і можливість дистанційного регулювання енергетичних процесів в органах і тканинах під його впливом.

Нікотинамід полегшує підтримку гемостазу і сприяє нормальному функціонуванню організму й адекватній реакції на зміну зовнішнього і внутрішнього середовища. Наведені результати проведених експериментальних досліджень і літературні дані підтверджують можливість більш широкого включення нікотинаміду в різноманітні схеми лікування хворих з тією чи іншою патологією з урахуванням протекторної і адаптаційної дії (Chekman et al., 2008).

Нікотинамід входить до складу препарату цитофлавін, який застосовується як нейропротектор під час інтенсивної терапії недоношених новонароджених. У клініці використовують цитофлавін внутрішньовенно в дозі 2 мг/кг на добу після розведення в 10% розчині глюкози у співвідношенні 1:5. Препарат вводили недоношеним з тривалими (більше 48 год.) метаболічними порушеннями за даними кислотно-лужного стану (КЛС) протягом 5 діб, швидкість введення отриманого розчину коливалася від 1 до 4 мл/год.

Використання цитофлавіну у дітей з екстремально низькою і дуже низькою масою тіла з постгіпоксичними ушкодженнями міокарда і важкими метаболічними порушеннями призводить до нормалізації показників КЛС протягом доби від початку лікування ($p = 0,043$), параметра ВЕ до $-3,0 \pm 0,1$ ммоль/л ($p = 0,001$), рівня лактату до $1,5 \pm 0,2$ ммоль / л ($p = 0,001$) і вираженого кардіо-, нейро- і цитопротективного ефекту.

До препаратів метаболічної, кардіопротекторної, антиоксидантної дії відносять також цитохром С, який застосовують у комплексному лікуванні ІХС та серцевої недостатності. Практичне застосування як кардіопротектори знайшли антиоксиданти, які представляють природні для організму компоненти дихального ланцюга мітохондрій, які беруть участь у перенесенні електронів – **цитохром С і убіхінон**. В експериментальних дослідженнях показано, що цитохром С проникає в клітину у разі гіпоксії, сприяє нормалізації енергопродукуючого окисного фосфорилування. Нами встановлено, що цитохром С знижує процеси перекисного окиснення в міокарді у разі рубоміцинової інтоксикації і пітуїтринового

коронароспазму. Нині розробляється ліпосомальна лікарська форма цитохрому С, здатна забезпечити більшу біодоступність.

Природний захист клітини від надлишку АФК здійснюється антиоксидантами, серед яких два гідрофільних (аскорбат і глутатіон) і два ліпофільних (убіхінон і α -токоферол). **Убіхінон** посідає центральне місце в антиоксидантній системі, його вміст у міокарді значно вищий, ніж у всіх інших органах. Убіхінон здатний гальмувати процеси перекисного окиснення в мембранах і захищати ДНК, білки від руйнівної дії гідроксильних радикалів. Потенційна ефективність убіхінону була виявлена більше 20 років тому.

За допомогою спінової пастки ДМРО (5,5-диметил-1-пірролін-М-оксиду) було встановлено, що швидкість сукцинатзалежної генерації супероксидних радикалів у мітохондріях, виділених з ішемізованого міокарда щурів, які отримували гідрофільну форму убіхінону, виявилася приблизно в 2 рази нижчою, ніж у контрольній групі, і ця різниця була статистично достовірною. Також убіхінон зменшує ступінь ультраструктурних змін міокарда у разі ішемії.

Захисний ефект убіхінону пов'язують з його властивістю гальмувати процеси перекисного окиснення в мембранах, які активуються у разі реперфузії. Відомо, що зміст мембранно-зв'язаного убіхінону в мітохондріях різних ссавців має зворотню кореляцію зі швидкістю утворення АФК, а тривалий прийом убіхінону з їжею підвищує рівень α -токоферолу в мітохондріях і захищає мембрани мітохондрій літніх щурів від окисного стресу. Отримані дані, які показали поліпшення функціонального стану мітохондрій після реперфузії, добре узгоджуються з такими уявленнями.

Загалом, наявні дані дозволяють зробити висновок, що тривалий прийом убіхінону підвищує резистентність мітохондріальних мембран до дії окисного стресу і це супроводжується відновленням скорочувальної функції серця після періоду тотальної ішемії. Захисний ефект ліпофільної форми препарату, показаний раніше, повною мірою відтворюється у разі використання гідрофільної форми убіхінону.

Бурштинова кислота є найважливішим учасником циклу Кребса. Додаткове вживання сукцинату активує цикл Кребса та надає антигіпоксичну, протиішемічну, цитопротективну, адаптогенну, актопротективну й антиоксидантну дію. Бурштинова кислота забезпечує виключно високу потужність поставки електронів і протонів у мітохондрії і підвищує відновлення убіхінону. Антигіпоксичний і протиішемічний ефект бурштинової кислоти може

бути пов'язаний з активацією суцінатдегідрогенного окиснення і з відновленням активності ключового ферменту окиснювально-відновного ланцюга мітохондрій – цитохромоксидази.

Перспективна з точки зору енерготропної і протиішемичної дії комбінація **сукцинату натрію і цитохрому С**. Натрієві солі сукцинату ефективні для зменшення метаболічного внутрішньоклітинного ацидозу за рахунок внутрішньоклітинного окиснення із заміною однієї молекули водню на натрій з утворенням бікарбонату. Препарат виявляє енерготропні властивості, підвищує синтез АТФ мітохондріями в умовах ішемії. Антиоксидатна дія сукцинатів реалізується за рахунок гальмування продукції активних форм кисню енергопродуруючими реакціями мітохондрій. Антиоксидатна дія сукцинату проявляється у зменшенні продуктів оксидативного стресу, зокрема карбонільованих білків. Препарат активує синтез ендogenous антиоксиданту – глутатіону (Chekman et al., 2007–2019; Belenichev et al., 2009–2019). Стимулює еритропоез. У разі використання низьких доз близько 50 мг/добу провідним механізмом може служити активація утворення і дії адреналіну, норадреналіну і дофаміну. Завдяки цій дії у сукцинату проглядається і психостимулююча, нормотимічна й антидепресивна дія. Подібна дія найбільш виразна у сукцинату амонію.

Сукцинат входить до складу препарату реамберин (Volodin et al., 2005). 40 новонародженим вводили реамберин в/в у дозі 5 мл/кг (75 мг/кг/добу сукцинату натрію) протягом 5 днів. Застосування інфузійних розчинів на основі сукцинату натрію дають достовірний церебропротекторний ефект у новонароджених, які перенесли перинатальну гіпоксію. Нейропротекторні властивості реамберин найбільш виражені у разі його раннього застосування у недоношених новонароджених (в перші 12 год). Системна антигіпоксична й антиоксидантна дія реамберину дозволяє скоротити тривалість ШВЛ і знизити частоту ускладнень, пов'язаних із його застосуванням. Реамберин достовірно знижує частоту розвитку перивентрикулярної лейкомаляції у недоношених новонароджених, які потребують проведення ШВЛ та інтенсивної терапії. Рекомендації щодо застосування реамберину для усунення постнаркозної депресії у новонароджених: дворазова повільна інфузія реамберину протягом 2 хв. в/в у дозі 2 мл/кг з інтервалом 10 хв. після першого введення, яка виконується за 10 хв. до закінчення оперативного втручання.

Антиоксидантна активність **флавоноїдних речовин**, зокрема **кверцетину**, широко висвітлена

в літературі. Серед біофлавоноїдів кверцетин посідає друге місце за антиоксидантним ефектом. Особливе значення при цьому має число і розташування ароматичних оксигруп у кільці флавоноїдного ряду. Так, в ряду **мерицетин – кверцетин – кемпферол**, які мають, відповідно, три, дві й одну оксигрупи, найменш активний кемпферол. Антиоксидантну дію флавоноїдів, в тому числі кверцетину, зумовлено їхньою здатністю «гасити» радикали ОН і О₂, які утворюються в результаті перекисного окиснення. Кверцетин виступає в ролі скавенджера, усуваючи продукти пероксидації, захищає ліпідний бішар клітинних мембран від пошкодження. Блокування флавоноїдами вільнорадикальної ліпопероксидації мембран пов'язане не тільки з їх структурними особливостями, а й зі здатністю взаємодіяти з мембранами і проникати через їх ліпідний шар. Ця властивість найбільш виразна у кверцетину. Властивостями «скавенджерів» вільних радикалів володіють і ряд його метаболітів, таких як 3,4-дигідроксифенілацетилова кислота і 3-гідроксифенілацетилова кислота. Крім нейтралізації вільних радикалів і стабілізації клітинних мембран, антиоксидантний ефект кверцетину зумовлений його здатністю активувати ферменти власне антиоксидантного захисту організму (каталаза та ін.).

Тіотриазолін. Практично всі захворювання супроводжуються розвитком оксидативного стресу в органах і тканинах. При цьому відбувається утворення великої кількості активних форм кисню (АФК) і монооксиду азоту, вільних радикалів і продуктів пероксидації ліпідів і білків. Надлишок АФК і NO в умовах антиоксидантної недостатності призводить до окиснювальної модифікації ліпідів, нуклеїнових кислот і білків. Окиснювальна модифікація білкових фрагментів рецепторів, іонних каналів, синаптичних структур нейрону призводить до порушення генерації, утворення, провідності нервового імпульсу, порушує синаптичну передачу і, як наслідок, до погіршення функції клітин. Відомо також, що під дією АФК у клітині відбувається активація експресії редокс-чутливих генів, одні з яких необхідні для захисту клітин від токсичних ефектів окисного стресу, а інші у разі надлишку АФК ініціюють апоптоз. У розвиток багатьох захворювань великий внесок вносить також така патогенетична ланка, як ішемія. Її прямим наслідком є порушення кисневого режиму тканин, різке зниження аеробної продукції АТФ і його дефіцит, активація анаеробного гліколізу і формування метаболічного лактат ацидозу, зміщення рН у кислу сторону, що призводить до зниження активності ферментів

і активації багатьох патохімічних реакцій. Енергодефіцит гальмує роботу синапсів, іонних каналів, підвищується пасивна проникність мембран для Ca^{++} . Надалі формується вторинна мітохондріальна дисфункція і мітохондрії з «електростанцій клітини», які б виробляли АТФ, стають джерелами АФК і проапоптичних білків.

Тіотриазолін – вітчизняний оригінальний лікарський препарат.

Нині препарат широко застосовується в Україні, і з кожним роком до нього зростає інтерес лікарів. Тіотриазолін – морфоліній-3-метил-1,2,3-тріазолін-5-тіоацетат, який має мембраностабілізуючу, протиішемічну та антиоксидантну властивість. Тіотриазолін посилює компенсаторну активність анаеробного гліколізу, активує процеси окиснення в циклі Кребса зі збереженням внутрішньоклітинного фонду АТФ.

Препарат активує антиоксидантні системи і гальмує процеси окиснення ліпідів в ішемізованих ділянках міокарда, зменшує чутливість міокарда до катехоламінів, перешкоджає прогресивному зниженню скорочувальної функції серця, стабілізує і зменшує відповідно зони некрозу та ішемії міокарда. Покращує реологічні властивості крові (активація фібринолітичної системи). Механізм дії тіотриазоліну зумовлений як наявністю у його структурі тіолової групи, який має високі відновлювальні та антиоксидантні властивості (тіольна група є пасткою для АФК і вільних радикалів і у разі мітохондріальної дисфункції окиснюються тіолові групи мітохондріальної пори, що призводить до формування мітохондріальної дисфункції, енергодефіциту і апоптозу), так і здатністю молекули активувати компенсаторний (малат-аспаратний шунт енергії у разі ішемії, при цьому знижуючи гліколіз і зменшуючи продукцію лактату) (Chekman et al., 2007–2019). Таким чином, тіотриазолін впливає на ключові ланки патогенезу ішемічного пошкодження органів мішеней у разі перинатальної гіпоксії.

Основні ефекти:

Антиоксидантний – складається з декількох механізмів: прямий – переводить вільні радикали кисню і АФК у неактивний стан, непрямий – реактивує антиоксидантні ферменти – супероксиддисмутази і глутатіонпероксидази і захищає від «перевитрати» ендогенні антиоксиданти – а-токоферол і глутатіон.

Протиішемічний і енерготропний – підсилює синтез АТФ, нормалізує дихальний ланцюг мітохондрій, підвищує утилізацію глюкози, вільних жирних кислот, глікогену в клітинах, обмежує малопродуктивний гліколіз і запобігає розвитку лактоацидо-

зу в клітинах, нормалізує роботу ферментів циклу Кребса, а в умовах субтотальної ішемії активує компенсаторний малат-аспаратний шунт енергії (більш продуктивний і безпечний, ніж гліколіз).

Мембраностабілізуючий – зберігає цілісність мембран клітин, захищає фосfolіпіди мембран від перекисного окиснення, нормалізує трансмембранні процеси, зберігає порогову чутливість мембранних рецепторів.

Протизапальний і імуномодулюючий – знижує вміст циркулюючих імунних комплексів, обмежує викид ними медіаторів запалення, знижує експресію прозапальних цитокінів IL-1b, стабілізує мембрани базofilів, тучних клітин і еозинофілів, збільшує фагоцитарну активність макрофагів, підвищує рівень інтерферону.

Репаративний – стимулює регенерацію епітелію, відновлює мікроциркуляторне русло, активує блоксинтезуючі процеси.

Антиапоптичний – гальмує NO-залежні механізми апоптозу, підвищує рівень антиапоптичного білка bcl-2.

Таким чином, тіотриазолін:

- нормалізує енергетичний метаболізм клітин;
- гальмує реакції запалення;
- гальмує оксидативний стрес і окиснювальну модифікацію клітинних і субклітинних структур;
- стимулює процеси регенерації тканин;
- підвищує ефективність базової терапії;
- скорочує тривалість лікування;
- попереджає розвиток ускладнень;
- зменшує ішемічну деструкцію тканин.

Виявлена здатність тіотриазоліну перешкоджати виникненню і розвитку церебральної вазодилатації і збільшенню як локального коркового, так і сумарного кровотоку, що свідчить про наявність у цього препарату цереброваскулярного ефекту. Істотно знижувалася активність реакції перекисного окиснення ліпідів. Зменшувався вміст малонового діальдегіду, дієнових кон'югатів і вільних жирних кислот. Такі зміни пов'язані з реактивацією під впливом тіотриазоліну антиоксидантних ферментів супероксиддисмутази, каталази, глутатіонредуктази і зі збільшенням кількості природних антиоксидантів, зокрема ендогенного α -токоферолу.

Властивості препарату дозволяють застосовувати його в акушерстві для лікування деяких патологічних станів. У 2003 р. В.В. Бибик було проведено дослідження на тему «Фармакотерапія порушень функцій фетоплацентарного комплексу у разі загрози переривання вагітності у першородячих зрілого віку за допомогою тіотриазоліну та магне-В6». Було

обстежено 162 жінки і доведено, що застосування тіотриазоліну в комбінації з Магне-В6 у досліджуваній групі вагітних сприяє пригніченню інтенсивності процесів перекисного окиснення ліпідів (зменшення накопичення дієнових кон'югатів і інтенсивності біохемілюмінесценції на 30–35%) на тлі відновлення стану антиоксидантної системи захисту організму (підвищення активності каталази і сульфгідрильних груп майже в 2 рази). Використання тіотриазоліну з магне-В6 у первісток старших 30 р. із загрозою переривання вагітності забезпечує суттєве зменшення частоти ускладнень вагітності (виникнення повторних загроз, гіпертензивних розладів першої і другої половини вагітності) і пологів (несвоєчасне вилиття навколоплідної рідини, екстренні пологи), покращує стан (за шкалою Апгар) та адаптацію новонароджених (надмірна втрата маси тіла, своєчасне відновлення маси тіла).

Було апробовано використання ентеросорбції з тіотриазоліном у системі мати – плід – дитина. Були обстежені 270 дітей у момент народження. Для порівняння ефективності такого методу корекції в пуповинній крові визначали ті ж показники, що і у новонароджених груп ризику. Виявлено, що лише в 28,8% випадків мали місце прояви незначної дезадаптації у вигляді синдрому пригнічення ЦНС у перші 2–3 дні життя і більш повільне відновлення початкової маси тіла. У 72,2% дітей стан у момент народження розцінювався як задовільний. Таким чином, запропонована схема корекції є ефективною, що значно збільшує шанси новонароджених дітей на нормальні ріст і розвиток.

Останнім часом простежується тенденція створення ноотропів не тільки на основі оригінальної хімічної субстанції, але й на основі комбінування відомого ноотропа з препаратами, які підсилюють його позитивні властивості (антиоксидантну, протиішемічну, мнемотропну і т.ін.). Нині у країнах СНД і Євросоюзу зареєстровано 4 ноотропних препарати, які є комбінацією пірацетаму з діазепамом, оротовою кислотою, цинаризином і аміналоном, а також два препарати, які є комбінаціями мелатоніну з екстрактом валеріани, аміналоном, піридоксином.

Перспективним напрямом у галузі створення ноотропів є розробка препарату (можливо, комбінованого), який поєднує ноотропний ефект з антиоксидантною і протиішемічною дією.

Більшості із запропонованих вимог відповідає комбінований ноотроп тіоцетам. Тіоцетам – оригінальний комбінований препарат, який містить у своєму складі базовий рацетам – пірацетам і антиоксидант тіотриазолін. Тіоцетам вдало поєднує

у собі ноотропну, мнемотропну, антигіпоксичну дію пірацетаму з антиоксидантним, протиішемічним, адаптогенним ефектом тіотриазоліну. За силою перелічених вище фармакологічних ефектів тіоцетам значно перевершує дію пірацетаму і тіотриазоліну, які застосовуються в монотерапії. Тіоцетам за силою ноотропної, нейропротективної дії перевершує найбільш відомі препарати цієї фармакологічної групи (пікамілон, фенібут, мілдронат, ніцерголін, фенотропіл).

На сучасному фармакологічному ринку існує багато препаратів, які можуть вплинути на такі процеси, але дуже важко підібрати препарат, який здатний повною мірою впливати на патологічні процеси, що відбуваються в організмі, не викликаючи побічних негативних ефектів. Ідеального нейрометаболического церебропротектора не існує.

Проблема застосування ноотропів у гострому періоді ішемії головного мозку у разі гіпертензивних розладів вагітних пов'язана з їх здатністю викликати гіперзбудження в коркових відділах, а також зі збільшенням енергетичних витрат нейронів. У зв'язку з цим перспективним є пошук комбінованих препаратів, які знімають побічну дію пірацетаму у вигляді лактоацидозу.

Найбільш доступним методом створення безпечного високоефективного препарату на сьогодні є комбінації відомих церебропротекторів (фіксовані полікомпонентні комплекси). Одним з таких препаратів є тіоцетам. До складу цього препарату входить комбінація пірацетаму і тіотриазоліну. Тіоцетам має антиоксидантну (підвищення рівня каталази, зниження рівня малонового альдегіду та дієнових кон'югатів, зниження кількості вільних радикалів), мембраностабілізуючим (регулює іонний транспорт Na^+ , K^+ , Ca^{++}), ліпідостабілізуючим (зниження рівня холестерину і ЛПНЩ, підвищення рівня ЛПВЩ), антиагрегаційним (знижує агрегацію тромбоцитів) і імуномодуючу дію. Завдяки тіотриазоліну, який входить до складу тіоцетаму, йому притаманна мембраностабілізуюча дія (збереження плинності мембран, протекція фосфоліпідів від окиснення, запобігання поляризації іонних каналів і нормалізація іонного транспорту, збереження порогової чутливості мембранних рецепторів; протективна дія стосовно K^+ - Na^+ -АТФази).

Тіотриазолін, який входить до складу тіоцетаму, усуває побічну дію пірацетаму у вигляді лактоацидозу, тому може призначатися в гострому періоді, на відміну від чистого пірацетама.

Є дані про те, що у разі важкого ендотоксикозу, пов'язаного з гіпертензивними розладами у вагіт-

них, у комплексній терапії використовується тіоцетам. В.В. Симрок і В.С. Черкасовою були проведені дослідження ефективності використання препарату тіоцетам у лікуванні плацентарної недостатності й отримані позитивні результати. Діючі основи пірацетаму і тіотриазоліну поєднує у собі препарат тіоцетам, який має відповідно ноотропний, протиішемічний, антиоксидантний і мембраностабілізуючий ефекти. Названі вище властивості тіоцетаму і інформація про використання його в акушерстві послужили підставою для проведення нами досліджень з метою оцінки ефективності препарату у профілактиці і лікуванні прееклампсії. Тіоцетам призначали в дозуванні 5 мл препарату, розведеного в 200 мл 5% розчину глюкози, внутрішньовенно крапельно 1 раз на добу протягом 3 днів; потім по 1 таблетці 2 рази на день протягом 7 днів. Для отримання висновку про ефективність лікування плацентарної недостатності з використанням тіоцетаму проводили оцінку показників матково-плацентарно-плодового кровообігу під час ультразвукового дослідження фетоплацентарного комплексу. У вагітних з плацентарною недостатністю за даними ультразвукової діагностики виявлено збільшення систоло-діастолічного показника в маткових артеріях, артеріях пуповини і середньої мозкової артерії плода.

Таким чином, застосування нейропротекторів у комплексі інтенсивної терапії енцефалопатії у пацієнок з важкими гіпертензивними розладами вагітних є необхідним. За даними досліджень, проведених у різних клініках України і країнах СНД, застосування пірацетаму і тіотриазоліну під час вагітності не викликало побічних реакцій як з боку матері, так і з боку плода, більш того, відзначений хороший терапевтичний ефект у вигляді поліпшення фетоплацентарного кровотоку.

На жаль, натепер відсутні дані про застосування нового вітчизняного препарату тіацетаму для терапії у пацієнок з гіпертензивними розладами вагітних і новонароджених, які перенесли перинатальну гіпоксію. З огляду на виявлені позитивні якості кожного компонента препарату окремо і позитивні дані про його застосування під час вагітності, необхідні проведення клінічних випробувань тіоцетаму для інтенсивної терапії новонароджених, які перенесли перинатальну гіпоксію (Cherniy et al., 2007).

Висновки

Інтенсивний розвиток молекулярної фармакології і біотехнології протягом двох останніх десятиліть сприяв становленню фармакології засобів метабо-

лічної терапії як одного з провідних напрямів сучасної фармакотерапії.

Лайнус Полінг (1974) багаторазово підкреслював: «Я ж вважаю, що взагалі лікуванню хвороби речовинами, які містяться в організмі і життєво йому необхідні, необхідно надавати перевагу порівняно із застосуванням сильнодіючих засобів, будь то синтетичні препарати або екстракти з рослин, які здатні давати і майже завжди дають небажані ефекти».

Враховання цього положення є найважливішим фактором профілактики «медикаментозної хвороби», яка виросла в одну з найсерйозніших проблем сучасної клінічної фармакології.

Найбільш активно експериментальні і клінічні дослідження проводилися в галузі кардіо- та нейротропної дії метаболітів та їх аналогів, що зумовлено актуальністю пошуку засобів ефективної терапії захворювань серця і ЦНС.

Проте слід визнати, що дотепер фармакологія засобів метаболічної терапії не виділена у самостійний розділ і ще не сформульовані досить чіткі критерії доклінічного (експериментального) і клінічного вивчення препаратів цього типу.

Разом із тим ідеї метаболічної терапії, біля витоків якої стояла школа видатного вітчизняного фармаколога А.І. Черкеса і його учня І.С. Чекмана, розвиваються. Лікування метаболічними та метаболітотропними препаратами має свою специфіку і може проводитися протягом тривалого часу. При цьому, як правило, не відбувається ослаблення ефектів традиційних лікарських засобів, що призначаються на тлі метаболічної терапії. Зазвичай діапазон доз, в якому проявляється лікувальна дія інтермедіатів і ендогенних біорегуляторів, досить широкий, що визначає безпеку їх застосування. При цьому важливо підкреслити, що вибір оптимальних доз, що виключають негативний ефект «зворотного зв'язку», вимагає індивідуального підходу і розуміння сутності лікувального ефекту.

Особливо корисним може бути застосування цих засобів у педіатрії у разі вікових порушень обмінних процесів. До числа позитивних властивостей метаболічних засобів відносять їх сприятливий вплив на імунний статус і м'яку загальноадаптогенну дію. Сполуки цього типу дії зменшують або запобігають небажаним ефектам лікарських засобів за рахунок підвищення дезінтоксикаційного потенціалу організму. Метаболічна фармакотерапія більш ніж інші напрями лікарських втручань відповідає постулату "Primum non nocere".

ЛІТЕРАТУРА

- Abramchenko, V.V., Kostyushov, E.V., & Scherbina, L.A. (2011). Antioxidants and antihypoxants in obstetrics. (Oxidative stress in obstetrics and its antioxidant therapy). Sankt Petersburg. 400 s (Rus.).
- Bakhramov, K.K., & Niyazov, L.N. (2022). Synthesis of 4-hydroxybenzoic acid derivatives with amino acids and their potential pharmacological properties. *The Austrian Journal of Technical and Natural Sciences*, (1–2), 24–27. Retrieved from: <https://doi.org/10.29013/ajt-22-1.2-24-27>.
- Belenichev, I.F., Chekman, I.S., Shah, F., Nagornaya, E.A., Gorbacheva, S.V., Gorchakova, N.A., Bukhtiyarova, N.V., & Reznichenko, Y.G. (2020). Thiol-disulfide system: role in endogenous cyto- and organoprotection, pharmacological modulation pathways. Kiev : “LLC Publishing House “Euston” 232p. (Rus.).
- Belenichev, I.F., Cherniy, V.I., Kolesnik, Y.M., Pavlov, S.V., Andronova, I.A., & Abramov, A.V. (2009). Rational neuroprotection. Donetsk : Zaslavskiy A.Yu. (Rus.).
- Belenichev, I.F., Cherniy, V.I., Nagornaya, E.A., Pavlov, S.V., Cherniy, T.V., Gorchakova, N.A., Bukhtiyarova, N.V., Andronova, I.A., & Kucherenko, L.I. (2014). Neuroprotection and neuroplasticity : monograph. Kyiv : Polygraph Plus LLC. 512 p. (Rus.).
- Belenichev, I.F. (2013). The role of heat shock proteins in the implementation of molecular biochemical mechanisms of neuroprotection. *Pharmacology and Medical Toxicology*, 6(36), 72–80 (Rus.).
- Belenichev, I.F., & Bila, Y.V. (2017). The relationship between the concentration of HSP 70 activity of the thiol-disulfide system and the degree of neurological disorders in the modeling of acute cerebral ischemia. *Bulletin of Problems of Biology and Medicine*, 1(135), 86–91 (Rus.).
- Belenichev, I.F., & Demchenko, A.V. (2015). Poor evaluation of the effectiveness of current neuroprotective agents in experimental chronic cerebral ischemia. *Zaporozhye Medical Journal*, 2, 37–41 (Ukr.).
- Belenichev, I.F., & Litvinenko, E.S. (2015). Influence of modulators of the glutathione system – selenase and glutoxim on the energy metabolism of the brain in conditions of experimental acute cerebrovascular accident. *Pharmacology and Medical Toxicology*, 6(46), 41–46 (Rus.).
- Belenichev, I.F., Gorbacheva, S.V., Demchenko, A.V., & Bukhtiyarova, N.V. (2014). The thiol-disulfide balance and the nitric oxide system in the brain tissue of rats subjected to experimental acute impairment of cerebral blood flow: The therapeutic effects of nootropic drugs. *Neurochemical Journal*, 8(1), 24–27. Retrieved from: <https://doi.org/10.1134/s181971241401005x> (Rus.).
- Belenichev, I.F., Kolesnik, Y.M., Pavlov, S.V., Sokolik, E.P., & Bukhtiyarova, N.V. (2012). Malate-aspartate shunt in reactions of neuron adaptation to ischemia conditions: molecular-biochemical mechanisms of activation and regulation. *Neurochemistry*, 29(1), 1–28 (Rus.).
- Belenichev, I.F., Litvinenko, E.S., & Subacheva, T.I. (2016). Markers of protein oxidative modification and nitrosating stress in experimental ischemic stroke and pharmacological modulation of the glutathione system. *Pharmacology and Medical Toxicology*, 2, 30–36 (Rus.).
- Belenichev, I.F., Lytvynenko, E.S., & Kamyshnyi, A.M. (2018). The mrna expression character of HIF-1 α And HIF-3 α , nitrotyrosine, cGMP and interleukins in the Mongolian gerbils brain with acute ischemia during the glutathione system modulators therapy. *Bulletin of Problems Biology and Medicine*, 1.1(142), 103–108. Retrieved from: <https://doi.org/10.29254/2077-4214-2018-1-1-142-103-108> (Rus.).
- Belenichev, I.F., Mazur, I.A., Abramov, A.V., Kucherenko, L.I., Bukhtiyarova, N.V., Egorov, A.A., Belenicheva, O.I., & Polyakova, E.N. (2013). The endothelium-protective effect of 3-methyl-1,2,4-triazolyl-5-thioacetate (s)-2,6-diaminohexanic acid (lysini-um): Effects on the expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and the characteristics of the endotheliocytes of the cerebral vessels of animals with cerebral ischemia. *Neurochemical Journal*, 7(4), 296–302. Retrieved from: <https://doi.org/10.1134/s181971241304003x>.
- Belenichev, I.F., Mazur, I.A., Kucherenko, L.I., Nagornaya, E.A., Gorbacheva, S.V., & Bidnenko, A.S. (2016). The molecular and ultrastructural aspects of the formation of mitochondrial dysfunction in the modeling of chronic cerebral ischemia: The mitoprotective effects of Angiolin. *Neurochemical Journal*, 10(2), 131–136. Retrieved from: <https://doi.org/10.1134/s1819712416010025>.
- Belenichev, I.F., Pavlov, S.V., & Kucherenko, L.I. (2014). Neuro and mytoprotective effects of Angiolin and Cerebrocurin. *Pharmacology and Medical Toxicology*, 3, 3–11 (Rus.).
- Belenichev, I.F., Yasinskiy, R.N., & Litvinenko, E.S. (2014). The changes of oxidative status markers in patients with newly diagnosed HIV/AIDS-associated lung’s tuberculosis after the course of treatment. *Journal of New Medical Technologies*, 21(3), 135–139. Retrieved from: <https://doi.org/10.12737/5919> (Rus.).
- Ben-Ari, Y., Khalilov, I., Kahle, K.T., & Cherubini, E. (2012). The GABA excitatory/inhibitory shift in brain maturation and neurological disorders. *The Neuroscientist*, 18(5), 467–486. Retrieved from: <https://doi.org/10.1177/1073858412438697>.
- Belenichev, I.F., Vizir, V.A., Mamchur, V.Y., & Kuriata, O.V. (2019). Place of tiotriazoline in the gallery of modern metabolitotropic medicines. *Zaporozhye Medical Journal*, 21(1). Retrieved from: <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2019.1.155856> (Rus.).
- Chekman, I.S., Belenichev, I.F., Nagornaya, E.A., & Gorchakova, N.A. (2016). Preclinical study of the specific activity of primary and secondary neuroprotective agents. *Guidelines*. Publishing House Euston. 82 p. (Rus.).
- Chekman, I.S., Belenichev, I.F., Demchenko, A.V., Bobrova, V.I., Gorchakova, N.A., Kucherenko, L.I., & Bukhtiyarova, N.V. (2014). Nootropics in a complex therapy of chronic cerebral ischemia. *Nauka ta Innovacii*, 10(4), 61–71. Retrieved from: <https://doi.org/10.15407/scin10.04.061>.
- Chekman, I.S., Belenichev, I.F., Gorchakova, N.A., Kucherenko, L.I., Bukhtiyarova, N.V., & Pogotova, G.A. (2014). Antioxidants: clinical and pharmacological aspect. *Ukrainian Medical Chronicle*, (1), 22–28, 1(99), 23–33. (Rus.).
- Chekman, I.S., Gorchakova, N.A., Frantsuzova, S.B., & Nagornaya, E.A. (2009). Metabolic and metabolitotropic drugs in the system of cardio and organ protection. 155 p. (Rus.).

- Chekman, I.S., Gubsky, Y.I., & Belenichev, I.F. (2010). Preclinical study of the specific activity of potential neuroprotective drugs. Kyiv : SPC of the Ministry of Health of Ukraine (Rus.).
- Cherniy, V.I., Kolesnikov, A.N., Kolesnikova, V.V., Popkov, A.V., & Kolesnikov, N.E. (2007). Prospects for the use of neuroprotectors in the treatment of preeclampsia. *News of Medicine and Pharmacy*, 10(214), 8–10 (Rus.).
- Fine, R., Zhang, J., & Stevens, H.E. (2014). Prenatal stress and inhibitory neuron systems: Implications for neuropsychiatric disorders. *Molecular Psychiatry*, 19(6), 641–651. Retrieved from: <https://doi.org/10.1038/mp.2014.35>.
- Golosnaya, G.S. (2009). Neurosurgical aspects of the pathogenesis of hypoxic brain damage in newborns. Moskva : Medpraktika. 128 p. (Rus.).
- Semina, V.I., & Stepanova, Y.A. (2015). Perinatal Hypoxia: Pathogenetic Aspects and Approaches to Diagnostics (Review of Literature). Part I. *Medical Visualization*, 2, 95–105 (Rus.).
- Shabalov, N.P., & Tsvelev, Y.V. (Eds.). (2004). Fundamentals of perinatology: textbook (3rd ed.). Moskva : MEDpress-inform. 40 p. (Rus.).
- Shiraseb, F., Asbaghi, O., Bagheri, R., Wong, A., Figueroa, A., & Mirzaei, K. (2021). Effect of L-arginine supplementation on blood pressure in adults: A systematic review and dose-response meta-analysis of randomized clinical trials. *Advances in Nutrition*, 13(4), 1226–1242. Retrieved from: <https://doi.org/10.1093/advances/nmab155>.
- Volodin, N.N., Rogatkin, S.O., & Ludovskaya, E.V. (2005). Treatment of children who have undergone perinatal hypoxia during early neonatal adaptation. *Questions of Gynecology, Obstetrics and Perinatology*, 1, 20–25 (Rus.).
- Werner, E.R., Fernández-Quintero, M.L., Hulo, N., Golderer, G., Sailer, S., Lackner, K., Werner-Felmayer, G., Liedl, K.R., & Watschinger, K. (2022). Essential role of a conserved aspartate for the enzymatic activity of plasmanylethanolamine desaturase. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 79(4). Retrieved from: <https://doi.org/10.1007/s00018-022-04238-w>.
- Zhang, Y., Song, W., Lu, Y., Xu, Y., Wang, C., Yu, D.-G., & Kim, I. (2022). Recent advances in poly(α -L-glutamic acid)-based nanomaterials for drug delivery. *Biomolecules*, 12(5), 636. Retrieved from: <https://doi.org/10.3390/biom12050636>.

Надійшла до редакції 27.09.2022
Прийнята до друку 27.10.2022

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів

Участь кожного автора у написанні статті:

- Бленічев І.Ф.** – загальне керівництво під час підготовки статті, узагальнення результатів аналізу;
- Горчакова Н.О.** – аналіз і узагальнення даних про метаболітропну кардіопротекцію;
- Кучковський О.М.** – описання антосидантного механізму дії метаболітропних засобів;
- Риженко В.П.** – описання механізмів ендогенної цито-, кардіо- і нейропротективної дії метаболітропних засобів;
- Варава І.П.** – аналіз і узагальнення даних про метаболітропні засоби у педіатричній практиці;
- Варванський П.А.** – описання механізмів енерготропної дії лікарських засобів;
- Горова Е.В.** – збір і аналіз огляду літератури, редагування статті.

Електронна адреса для листування з авторами: olegk181@gmail.com