

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ДУ «ІНСТИТУТ ФАРМАКОЛОГІЇ ТА ТОКСИКОЛОГІЇ НАМН УКРАЇНИ»
ВГО «АСОЦІАЦІЯ ФАРМАКОЛОГІВ УКРАЇНИ»**

ЗБІРКА ТЕЗ

II НАУКОВО-ПРАКТИЧНОЇ КОНФЕРЕНЦІЇ З МІЖНАРОДНОЮ УЧАСТЮ

«ФУНДАМЕНТАЛЬНІ ТА КЛІНІЧНІ АСПЕКТИ ФАРМАКОЛОГІЇ»

(пам'яті професора В.В. Дунаєва)

22 листопада 2022 р., м. Запоріжжя

Запоріжжя, 2022

ОРГКОМІТЕТ

ГОЛОВА ОРГКОМІТЕТУ:

ректор ЗДМУ, Заслужений діяч Науки та техніки України, проф. Колесник Ю. М.

ЗАСТУПНИКИ ГОЛОВИ:

проф. Туманський В.О., проф. Бєленічев І.Ф.

ЧЛЕНИ ОРГКОМІТЕТУ:

проф. Білай І.М., проф. Павлов С.В., доц. Бухтіярова Н.В., доц. Морозова О.В.

СЕКРЕТАРІАТ:

доц. Єгоров А.А., ас. к.біол.н, Риженко В.П., ас. Робота Д.В.,
голова навчально-наукового сектору студентської ради Єложенко І.Л.

**КАФЕДРА ФАРМАКОЛОГІЇ ТА МЕДИЧНОЇ РЕЦЕПТУРИ
З КУРСОМ НОРМАЛЬНОЇ ФІЗІОЛОГІЇ
ЗАПОРІЗЬКОГО ДЕРЖАВНОГО МЕДИЧНОГО УНІВЕРСИТЕТУ**

Бєленічев І.Ф., Павлов С.В., Бухтіярова Н.В., Самура І.Б., Моргунцова С.А.

I. ЧАС ЗАСНУВАННЯ КАФЕДРИ.

II. ЗАВІДУВАЧ КАФЕДРИ

Історично у становленні та розвитку кафедри фармакології Запорізького державного медичного університету можна виділити три періоди.

1. 1921 року організовано Київський фармацевтичний інститут. З 1921 до 1935 року кафедрою фармакології керує учень академіка Н.П. Кравкова професор Шкавера Г.Л., який особливу увагу приділяє розвитку загальносоюзної проблеми – «Фармакології системи кровообігу», що розробляється в Україні під керівництвом академіка А.І. Черкеса.

2. 1935 року Київський фармацевтичний інститут переводиться до м. Одеси. Організовується Одеський фармацевтичний інститут. В Одеському фармацевтичному інституті кафедру фармакології очолюють: 1935-1948 роки – професор Циганов С.В.; 1948-1959 роки (об'єднана кафедра анатомії, фізіології, фармакології та фізичного виховання) – професор Розенберг М.А. Одеський період характеризується продовженням наукових досліджень, що проводяться в Київському фармацевтичному інституті, а також ведеться вивчення ролі вітамінів групи В у механізмі фармакологічних реакцій при різних функціональних станах організму, зокрема, при рентгенівському опроміненні та інших екстремальних ситуаціях.

3. Постановою Ради Міністрів УРСР 1959 року Одеський фармацевтичний інститут було переведено з м. Одеси до м. Запоріжжя та перейменовано у Запорізький фармацевтичний інститут. Наприкінці 1964 року при Запорізькому фармацевтичному інституті відкривається лікувальний факультет, а 1968 року Запорізький фармацевтичний інститут було перейменовано на Запорізький медичний інститут. 1994 року, успішно пройшовши всі ступені атестації та акредитації, Запорізький медичний інститут отримує найвищий, IV рівень акредитації та статус медичного університету, а 1999 року державна атестаційна комісія підтверджує статус Запорізького державного медичного університету (Таблиця 1).

У 1959/1960 навчальному році кафедру фармакології очолює доцент Самойленко І.С., у 1960/1961 навчальному році – доцент Соколов А.В., а з 1961 до 1964 року функціонує об'єднана кафедра анатомії, фізіології, фармакології та фізвиховання, яку очолює доцент Прокопович Н.Н. Ці роки характеризуються налагодженням навчального процесу та проведенням пошукових досліджень.

У вересні 1965 року у Запорізькому фармацевтичному інституті організується самостійна кафедра фармакології, організатором і першим керівником якої був доцент Прокопович Н.Н. 1967 року доцент Прокопович Н.Н. переїжджає до м. Полтава. У цей

період проводяться дослідження хіміотерапевтичних засобів. Зокрема, вивчаються похідні аніліду саліцилової кислоти як потенційно активні засоби для лікування микозів.

З вересня 1967 року до 1981 року кафедру очолює кандидат медичних наук, доцент Володимир Іванович Ліненко. В.І. Ліненко народився 1 грудня 1928 року у с. Березовка Чернігівської області у родині службовця. 1950 року з відзнакою закінчив лікувальний факультет Дніпропетровського медичного інституту. Під час навчання був Сталінським стипендіатом. З 1950 до 1953 року навчався в аспірантурі на кафедрі фармакології під керівництвом проф. Г.Е. Батрак. Кандидат медичних наук з 1953 року. З 1955 року – доцент кафедри фармакології Дніпропетровського медичного інституту. З 1967 до 1981 року Володимир Іванович очолював кафедру фармакології та медичної рецептури Запорізького державного медичного інституту (ЗДМІ). З його приходом на кафедру було започатковано проведення досліджень у галузі нейро- та психофармакології, було створено сучасну, на той час, електрофізіологічну лабораторію з вивчення препаратів, що впливають на ЦНС. Володимир Іванович виявив організаційні та педагогічні здібності у зв'язку з чим, з 1968 до 1971 року був проректором з навчальної роботи ЗДМІ. З 1981 Володимир Іванович – доцент кафедри. Володимир Іванович володів талантом організатора роботи з молоддю, студентського наукового товариства, незмінним керівником якого він бів до виходу на пенсію в 2000 році. Володимир Іванович – автор понад 100 друкованих праць та 73 авторських свідоцтв у галузі нейрофармакології, він також опублікував 36 навчально-методичних праць та монографію, є співавтором підручника з фармакології. У пам'яті співробітників кафедри, а також багатьох поколінь студентів, лікарів, провізорів Володимир Іванович залишився мудрим учителем, талановитим педагогом.

З вересня 1981 року до 2005 року кафедру очолює доктор медичних наук, професор Дунаєв Віктор Володимирович (1937-2013). Професор Дунаєв В.В. закінчив Рязанський медичний інститут імені академіка І.П. Павлова у 1961 році, навчався в аспірантурі у відділі експериментальної терапії НДІ біофізики МОЗ СРСР (м. Москва), під керівництвом академіка Саноцького В.А. виконав та захистив кандидатську дисертацію. Під керівництвом професора А. А. Нікуліна захистив докторську дисертацію. **Науковий керівник Віктора Володимировича – професор Анатолій Олександрович Нікулін** (21.08.1923 р., Саратов – 14.10.1996 р., Рязань) був учнем професора К.А. Шмельова. **Шмельов Костянтин Андрійович** (15.10.1892 р., с. Поминайка Моршанського повіту Тамбовської губернії – 1954 м.Саратов), доктор медичних наук (1935), професор (1925), з 1924 р. завідувач кафедри фармакології Саратовського державного медичного університету ім. В. І. Розумовського. Герой Праці (1935), кавалер ордена Леніна (1953). Учнями професора К. А. Шмельова були – професора В. Г. Волинський., С. Л. Фрейдман і К. І. Бендер. Професор Шмельов К.А. – учень відомого фармаколога – професора **Владислава Іринарховича Скворцова** – основоположника школи біохімічної фармакології. Скворцов В. І. (1859-1954) син професора-гігієніста Казанського університету Ш.П.Скворцова, доктор медицини (1910), професор, з 1913 по 1923 р. очолював кафедру фармакології Саратовського університету, а з 1924 р. завкафедрою фармакології 2-го МДУ, 2-го ММІ. Академік Академії медичних наук СРСР (1944), заслужений діяч науки РРФСР (1940). Нагороджений орденами Леніна, Трудового

Червоного Прапора та медалями, орденом Св. Анни 3-го ступеня. Владислав Іринархові зробив істотний внесок у дослідження біохімічних механізмів дії лікарських речовин, фармакології вищої нервової діяльності, у розробку методів лікарської регуляції діяльності серцево-судинної системи, вивчення проблем токсикології та хіміотерапії. Надалі біохімічний напрямок у фармакології стає необхідною ланкою наукових досліджень саратівської, рязанської, запорізької, московської, симбірської, хабаровської, екатерінбургської фармакологічних шкіл. Учнями професора Скворцова В.І. є відомі вчені фармакологи – М. Д. Машковський, К. М. Лакін, П. В. Сергєєв, Г. Н. Першін та інші. П. І. Скворцов співпрацював із засновником вітчизняної експериментальної фармакології – академіком АМН СРСР, професором Н. П. Кравковим. Під керівництвом В. І. Скворцова було організовано випуск численних нових лікарських засобів, виділених з рослин або одержаних синтетичним шляхом (цитизин, платифілін, сальсолін, сальсолідин, сферофізин, сульфаніламід та ін).

П. І. Скворцов писав: *"Фармакологія і пов'язана з нею токсикологія повинні відповідати на всі питання про механізм впливу лікарських речовин та отрут на організм відповідально як з точки зору фізіології, так і з точки зору фізичної та загальної хімії, тобто бути різноплановою наукою."*

Вчителем П. І. Скворцова був відомий біохімік – **Володимир Сергійович Гулевич**. Гулевич В.С. (6 листопада 1867, Рязань – 6 вересня 1933, Москва) – дворянин, лікар, доктор медицини, ординарний професор і ректор Московського університету, дійсний статський радник (1916), академік АН СРСР з Відділення фізико-математичних наук (з 12.01.1929; член-кореспондент з 15.01.1927). Член Німецької академії дослідників природи «Леопольдина» (1928). Нагороджений орденами Св. Станіслава 2-го ст., Св. Анни 2-го ст., Св. Володимира 4-го ст. Виділив карнозин і карнітин та описав їх біохімічні та фармакологічні властивості, брав участь у складанні VII Державної фармакопеї. Вчителем В.С. Гулевича був заслужений професор Олександр Дмитрович Булигінський. **Булигінський О.Д. (1838 Москва -1907 Москва)** - син судді, дворянин, лікар (1860), доктор медицини (1868), ординарний професор (1878). Возглавлял химико-фармацевтическую лабораторию медицинского факультета Московского университета. Заведующий кафедрой медицинской химии (1869). Читав курси лекцій з фізіологічної та патологічної хімії, автор тритомного підручника «Фізіологічна хімія». Вчителями О.Д. Булигінського були професори Н. Е. Лясковський і Г. А. Гівартовський. **Микола Ерастович (Ернестович) Лясковський** (12 квітня 1816, Мальборк, Пруссія – 28 квітня 1871, Москва) - дворянин, учений-хімік, фармацевт, фармаколог, ординарний професор Московського університету, письменник. Випускник Московського університету, фармацевт (1832), лікар (1841), доктор медицини (1849), професор (1858), завідувач кафедри медичної хімії (1859). Випускник Московського університету, фармацевт (1832), лікар (1841), доктор медицини (1849), професор (1858), завідувач кафедри медичної хімії та лікознавства (1859). На кафедрі читав курс фармакогнозії та фармації. Проводив дослідження з фармакології у очолюваній ним хіміко-фармацевтичній лабораторії. Нагороджений орденами Св.Володимира та Св.Анни 4 ст. Дійсний статський радник.

Генріх Антонович Гівартовський (1816 - Варшава -1884 Москва) - син банкіра, хімік та фармацевт, заслужений професор та декан медичного факультету Московського університету. Закінчив Московське відділення медико-хірургічної академії, лікар (1838), доктор медицини (1843), ординарний професор (1863) по кафедрі медичної хімії та лікознавства. Декан медичного факультету (1879-1880). Нагороджений орденами Св. Станіслава 3 та 2 ступеня, Св. Володимира 4 ступеня та Св. Анни 4 ступеня, таємний радник.

Після закінчення аспірантури Віктор Володимирович працював асистентом, з 1971 року – доцентом, а з 1979 року – професором кафедри фармакології Рязанського медичного інституту ім. академіка І. П. Павлова. З 2005 року і до кінця свого життя В. В. Дунаєв працював професором кафедри фармакології та медичної рецептури ЗДМУ. Основний напрямок науково-дослідної роботи В. В. Дунаєва було присвячено вивченню фармакокінетичних і фармакодинамічних властивостей різних груп лікарських засобів в умовах моделювання таких патологічних процесів, як інкорпорована променева хвороба, пухлинний процес, ендокринна патологія, вплив на організм ультрафіолетового та гелій-неонового випромінювання та магнітного поля. З 1981 року він формує науковий напрямок з розробки та створення нових вискоєфективних кардіопротективних, нейропротективних, протиішемічних, антиоксидантних і метаболітотропних препаратів.

З ініціативи Віктора Володимировича та за його активної участі в університеті було організовано Центральну науково-дослідну лабораторію, в якій проводяться роботи зі створення нових лікарських препаратів. Проведені фундаментальні дослідження дали можливість розробити оригінальний напрямок у фармакокорекції ішемічних станів та створити новий тип антиоксидантних та протиішемічних засобів. В. В. Дунаєв був новатором у створенні нових лікарських форм, як вперше синтезованих, так добре відомих лікарських засобів.

Найважливішою стороною наукової діяльності В. В. Дунаєва була постійна і тісна співпраця з клініцистами, вдосконалення та розробка сучасних етіопатогенетичних схем лікування судинної патології. До останніх днів життя В. В. Дунаєв приділяв велику увагу підготовці кадрів, постійно спілкувався з науковою молоддю. Під його керівництвом виконано 18 докторських та 76 кандидатських дисертацій. Його учні плідно працюють у Запоріжжі, Харкові, Ярославі, Ульяновську, Москві, Одесі, Києві. В. В. Дунаєв – автор понад 600 наукових праць, має 80 авторських свідоцтв та патентів України та Росії, співавтор перших національних підручників з фармакології та фармакотерапії для студентів медичних та фармацевтичних ЗВО України.

В. В. Дунаєв понад 10 років був членом Державного Фармакологічного Центру МОЗ України, членом Спеціалізованих Рад із захисту докторських та кандидатських дисертацій, членом редакційної колегії профільних наукових журналів Російської Федерації та України. Усе своє життя Віктор Володимирович віддав служінню Науки. Він був невтомним і талановитим дослідником, який збагатив медичну науку працями першорядного значення і створив оригінальну фармакологічну школу. В. В. Дунаєв завжди займав активну життєву позицію, а його людська доброта, чуйність, готовність прийти на допомогу назавжди залишаться в пам'яті багатьох поколінь вчених.

З вересня 1986 року на кафедрі працював курс клінічної фармакології та фармакотерапії, який очолив доктор медичних наук, професор Тішкін Володимир Сергійович. У грудні 1990 року курс клінічної фармакології та фармакотерапії перетворюється на кафедру та її керівником обирається професор Тішкін В.С.

Професор Тішкін В.С. (1952-1999) у 1974 році закінчив Рязанський медичний інститут імені академіка І. П. Павлова, де пройшов навчання в заочній аспірантурі і працював старшим лаборантом, а в подальшому асистентом кафедри фармакології. У 1978 р. захистив кандидатську дисертацію під науковим керівництвом професора А. А. Нікуліна. З 1981 по 1992 роки В. С. Тішкін працював у Запорізькому медичному інституті: асистентом, доцентом, з 1986 р. – завідувачем курсу клінічної фармакології та фармакотерапії. У 1990 р. він захистив докторську дисертацію (*науковий консультант професор Дунаєв В.В.*). У тому ж році був обраний посаду завідувача кафедри клінічної фармакології, 1991 року йому надано звання професора. З 1992 р. В. С. Тішкін працював в Ульяновському державному університеті, в якому організував та очолив кафедру експериментально-клінічної фармакології, біохімії та загальної хімії. На превеликий жаль близьких, друзів та учнів 11 червня 1999 року після тяжкої хвороби на 48-му році життя В. С. Тішкін помер.

З вересня 1992 року кафедра клінічної фармакології та фармакотерапії перетворюється на курс клінічної фармакології та фармакотерапії при кафедрі фармакології. Спочатку курс очолив доцент Белай І.М., а з 1998 року – доктор медичних наук, професор Крайдашенко О. В. Крайдашенко О.В. 1975 року закінчив Запорізький медичний інститут, 1987 року під науковим керівництвом академіка НАН та АМН України, професора Візира А.Д. захистив кандидатську дисертацію, а з 1987 року працював асистентом курсу клінічної фармакології та фармакотерапії. У 1996 році захистив докторську дисертацію (*наукові консультанти – академік НАН та АМН України, професор Візир А.Д. та професор Дунаєв В.В.*). З вересня 2001 року курс перейменовується на кафедру клінічної фармакології, фармакотерапії, клінічної фармації та косметології.

З вересня 2005 року і дотепер кафедру фармакології та медичної рецептури очолює доктор біологічних наук, професор Ігор Федорович Беленічев. Беленічев І.Ф. народився 1965 року в м. Запоріжжі в сім'ї офіцера ЗС СРСР. У 1988 р. після закінчення Запорізького медичного державного інституту продовжив навчання в аспірантурі на кафедрі фармакології. У 1991 р. захистив кандидатську дисертацію «Цілеспрямований пошук речовин з антиоксидантною активністю у ряді похідних 1,2,4-триазолу та хіназоліну» (*наукові керівники професор І. А. Мазур та професор В. С. Тишкін*). У 2003р. захистив докторську дисертацію «Дослідження антиоксидантних властивостей похідних п'яти- та шестичленних азагетероциклів та визначення їх ефективності при ішемії головного мозку» (*спеціальність 14.03.05 – фармакологія*) у Спеціалізованій Раді Інституті фармакології та токсикології АМН України (*науковий консультант професор Дунаєв В.В.*). Під керівництвом Беленічева І.Ф. на кафедрі виконувались фундаментальні науково-дослідні теми «Дослідження антирадикальних та антиоксидантних властивостей похідних хіназоліну з метою пошуку фізіологічно активних сполук цитопротективної дії на моделі хімічного ураження печінки» (*спільно з Інститутом фармакології та токсикології*

АМН України); «Вивчення механізмів нейропротективної активності та її взаємозв'язку з параметрами молекулярної будови в ряді похідних N та S-заміщуючих азогетероциклів у дослідах *in vitro* та в умовах моделювання ішемічних ушкоджень головного мозку»; «Молекулярно-біохімічні механізми формування мітохондріальної дисфункції нейронів головного мозку в умовах гострої церебральної ішемії: нові мішені нейропротекції»; «Тіол-дисульфідна система головного мозку: роль в ендогенній нейропротекції та розробка шляхів фармакологічної модуляції»; «Фармакологічна модуляція глутатіон-залежних ланок регуляції та реалізації механізмів ендогенної нейропротекції та нейропластичності – новий погляд на нейропротекцію при ішемічних інсультах»; «HSP70/HIF-1 α - опосередковані механізми ендогенної нейропротекції: розробка підходів до фармакологічної регуляції».

Основний напрямок науково-дослідної роботи І.Ф. Беленічева присвячено вивченню молекулярно-біохімічних механізмів формування мітохондріальної дисфункції при нейродеструктивній патології та внутрішньоклітинних чинників, що регулюють цей патологічний процес. А також дослідженню базисних механізмів адаптації, нейропластичності та нейропротекції, спрямованих на модуляцію внутрішньоклітинних молекулярних механізмів та проадаптивних білків, які беруть участь у процесах виживання/загибелі клітин головного мозку в умовах гострої церебральної ішемії. Беленічевим І.Ф. формується науковий напрям з розробки та створення нових високоефективних нейропротективних засобів, дія яких спрямована на збереження функціональної активності мітохондрій та зменшення енергодефіциту, чинників ендогенної нейропротекції (*HSP₇₀*, *HIF-1 α*), що нормалізують пов'язані з ними системи NO/відновлені тіоли, модифікують співвідношення чинників регуляції нейроаптозу, що, в цілому, сприяє зменшенню летальності та зниженню неврологічного та когнітивного дефіцитів. Беленічев І.Ф. брав участь у створенні нових лікарських засобів – Тіотриазолін (*розчин для ін'єкцій, таблетки, очні краплі, свічки*), Тіоцетам (*пігулки та розчин*), Карботрил (*пігулки*), Ангіолін (*пігулки та розчин*), Гіпертрил (*пігулки та розчин*). Беленічев І.Ф. – член редколегії вітчизняних журналів: «Запорізький медичний журнал», «Актуальні питання медичної та фармацевтичної науки та практики», «Фармакологія та лікарська токсикологія», «Фітотерапія», «Фармацевтичний журнал», а також зарубіжних журналів: «Biological Markers in Fundamental and Clinical Medicine», «Neurology & Neurotherapy Open Access Journal (NNOAJ)», член двох Спеціалізованих вчених рад (м. Київ) із захисту докторських та кандидатських дисертаційних робіт. Беленічев І.Ф. опублікував 877 наукових статей, 12 монографій, 245 патентів України та Російської Федерації на винахід. Підготував 3 докторів наук та 17 кандидатів наук. Під його керівництвом виконується 1 докторська та 5 кандидатських дисертацій. Науковий керівник Координаційної Ради з наукової роботи студентів та молодих вчених Запорізького державного медичного університету.

Член ради Асоціації фармакологів України (Київ). Голова Запорізького осередку Асоціації фармакологів України. Експерт Державний експертний центр МОЗ України. Голова циклової методичної комісії медико-біологічних дисциплін. З 2005 року професор Беленічев І.Ф. керує відділом фармакології та функціональної біохімії Центральної науково-дослідної лабораторії ЗДМУ, після Навчального медико-лабораторного центру

ЗДМУ. Лауреат Премії Кабінету Міністрів України (2017) за розробку та впровадження інноваційних технологій. З січня 2021 року до кафедри приєднано курс нормальної фізіології та кафедру перейменовано на кафедру фармакології та медичної рецептури з курсом нормальної фізіології.

Таблиця 1

**Короткі історичні відомості про Запорізький державний медичний університет
та Кафедру фармакології та медичної рецептури з курсом нормальної фізіології**

Роки	Коротка хронологія ЗВО	Ректор	Коротка хронологія кафедри	Завідувач
1959	Одеський фармацевтичний інститут переведений у м. Запоріжжя та перейменований у Запорізький фармацевтичний інститут	Кандидат хімічних наук, доцент Троценко А.Г. (1959-1960)	Кафедра фармакології (1959-1960 рр.)	Доцент Самойленко І.С.
1960	До 1969 року на фармацевтичному факультеті існувала денна та заочна форма навчання	Кандидат фармацевтичних наук, доцент Кривенчук П.Є. (1960-1964)	Кафедра фармакології (1960-1961 гг.)	Доцент Соколов А.В.
1964	При Запорізькому фармацевтичному інституті відкривається лікувальний факультет	Доктор медичних наук, професор Токаренко І.І. (1964-1974)	Кафедра анатомії, фізіології, фармакології та фізичного виховання (1961-1964 рр.)	Доцент Прокопович Н.Н.
1965			Кафедра фармакології (1965-1967 рр.)	Доцент Прокопович Н.Н.
1967			Кафедра фармакології (1967-1981 рр.)	Доцент Линенко В.И.
1968	Запорізький фармацевтичний інститут перейменовано на Запорізький медичний інститут До 1972 року на лікувальному факультеті була денна та вечірня форма навчання.			
1969	Відкрито денне та вечірнє підготовче відділення для вступників до інституту			

Роки	Коротка хронологія ЗВО	Ректор	Коротка хронологія кафедри	Завідувач
1973	Відкрито підготовчий факультет для іноземних громадян			
1974	Ведеться підготовка лікарів в інтернатурі за 15 спеціальностями	Заслужений працівник вищої школи України, академік НАН та АМН України, доктор медичних наук, професор Візир А.Д. (з 1974 р. по 2003р)		
1975	Запорізький медичний інститут віднесено до ЗВО I категорії			
1977	Створено патентний відділ та методичний кабінет			
1978	Організовано ангіоневрологічний Центр			
1981	При Запорізькому медичному інституті відкривається педіатричний факультет. Функціонує Науково-дослідний сектор		Кафедра фармакології	Доктор медичних наук, професор Дунаєв В.В.
1986			Кафедра фармакології з курсом клінічної фармакології та фармакотерапії	Зав. кафедри – професор Дунаєв В.В. Зав. курсом – доцент Тішкін В.С.
1989	Організований Центр серцево-судинної хірургії			
1989	Відкрито Центральну науково-дослідну лабораторію. Завідувачі: доцент Тішкін В.С., професор Волошин Н.А., професор Давидов В.В., кандидат фармацевтичних наук Тржецінський С.Д., професор Абрамов А.В.			

Роки	Коротка хронологія ЗВО	Ректор	Коротка хронологія кафедри	Завідувач
1990	Відкрито спеціалізовану Раду із захисту докторських дисертацій за спеціальностями «Внутрішні хвороби» та «Кардіологія»		Кафедра фармакології та медичної рецептури	Професор Дунаєв В.В.
			Кафедра клінічної фармакології та фармако-терапії	Професор Тішкін В.С.
1992	Організовано міжрегіональний центр трансплантації органів і тканин		Кафедра фармакології та медичної рецептури з курсом клінічної фармакології та фармакотерапії	Зав. кафедри – професор Дунаєв В.В. Зав. курсом – доцент Белай І.М.
1993	Організовано Центр репродуктивного здоров'я сім'ї та гепатологічний Центр. Відкрито сертифікаційну лабораторію			
1994	Постановою Кабінету Міністрів України від 12 грудня 1994 року № 820 на базі Запорізького медичного інституту створено Запорізький медичний університет з IV рівнем акредитації. Відкрито Міський діагностичний центр «Патолог». Створено Центр нових інформаційних технологій, зокрема обчислювальний центр, видавничу друкарню, лабораторію автоматизованих систем проектування АРМ, підрозділи електронної пошти та комунікацій			

Роки	Коротка хронологія ЗВО	Ректор	Коротка хронологія кафедри	Завідувач
1995	Відкрито науково-дослідний інститут медико-екологічних проблем. Організовано навчальні комплекси із Запорізьким базовим медучилищем, Мелітопольським, Генічним, Бориславським, Миколаївським та Первомайським медучилищами. Розпочато підготовку медичних сестер з базовою вищою освітою.			
1996	Організовано навчальний комплекс із Бердянським медучилищем			
1997	Організовано навчальний комплекс з Вищим навчальним закладом I рівня підготовки – Хортицький навчально-реабілітаційний багатопрофільний центр			
1998			Кафедра фармакології та медичної рецептури з курсом клінічної фармакології та фармакотерапії	Зав. кафедри – професор Дунаєв В.В. Зав. курсом – професор Крайдашенко О.В.
1999	Державна атестаційна комісія підтверджує статус Запорізького державного медичного університету			
2000			Кафедра фармакології та медичної рецептури з курсом клінічної фармакології, фармакотерапії та клінічної фармації	Зав. кафедри – професор Дунаєв В.В. Зав. курсом – професор Крайдашенко О.В.

Роки	Коротка хронологія ЗВО	Ректор	Коротка хронологія кафедри	Завідувач
2002			Кафедра фармакології та медичної рецептури	Зав. кафедри – професор Дунаєв В.В.
2005		з 2003 року – заслужений діяч науки і техніки України, д.мед.н., професор Юрій Михайлович Колесник	Кафедра фармакології та медичної рецептури	Зав. кафедрой – професор Беленичев И.Ф.
2021			Кафедра фармакології та медичної рецептури з курсом нормальної фізіології	Зав. кафедри – професор Беленічев І.Ф.

ІІІ. НАУКОВИЙ НАПРЯМОК КАФЕДРИ ФАРМАКОЛОГІЇ

У визначенні наукового спрямування кафедри фармакології важливу роль відіграли дві обставини. Насамперед, це перетворення Запорізького фармацевтичного інституту в медичний, і така реорганізація в історії медичних ЗВО була здійснена вперше. Принаймні 10 медичних ЗВО України (*Харківський, Дніпропетровський, Донецький, Кримський, Вінницький, Луганський, Чернівецький, Івано-Франківський, Тернопільський*) брали участь у формуванні кадрового складу кафедр медичного профілю. Зокрема, у складі кафедри фармакології були представники провідних фармакологічних шкіл України: доцент В. І. Ліненко та у подальшому професор В. Р. Стець – учні професора Батрака Г.Є.; доцент О. С. Кучерук – учень професора Скакуна Н.П.; кандидат медичних наук Н. П. Мілонова - учениця професора Харченко Н.С.; кандидат медичних наук С. Ф. Слівко – учениця професора Комісарова І.В.; кандидат медичних наук Т. Ф. Троян – учень професора Столярчука О.О.

Крім того, формування наукового напрямку кафедри фармакології було тісно пов'язане з розвитком фармацевтичної науки на профільних кафедрах фармацевтичного факультету, на яких проводилася активна робота з синтезу нових речовин у таких класах хімічних сполук, як бензіміазоли, бензотіазоли, ізохіноліни, імідазоли, імідазоліноксантини, аміноксантини, галогеноксантини, нітроксантини, піридомідазоли, піримідини, пропінілтіазоли, пурини, тіазани, тіазоли, тіазолідини, хіназоліни та деякі інші. Кафедрами фармацевтичного факультету активно вивчалися перспективні види лікарських рослин, а також велася розробка нових технологій зі створення лікарських форм. З урахуванням кадрового складу та наукових передумов фармацевтичного факультету, що розвивається, починаючи з 1960 року основною науковою проблемою, що розробляється колективом

кафедри, було «Вишукування нових фармакологічних засобів та вивчення механізму їх дії», загальна спрямованість якої в подальшому конкретизувалася відповідно до загальнопрограмами.

У 1967 – 1981 роки, коли кафедру очолив доцент Ліненко В.І., дослідження нових фармакологічних засобів та вивчення їх механізму дії велось в плані створення нейротропних, протизапальних, протигіпоксичних, ранозагоювальних, гепатопротекторних, кардіотропних засобів на базі та речовин рослинного походження.

1981 року (завідувач – професор В. В. Дунаєв) основний науковий напрямок починає базуватися на методах біохімічної фармакології, що дозволяють об'єктивно оцінити стан більшості обмінних процесів, відпрацьовуються оптимальні режими моделювання гіпоксичних станів, дозоване фізичне навантаження, лігування сонних і хребетних артерій, дрібновогнищевий інфаркт міокарда та ін. Велику питому вагу займають дослідження цілеспрямованого скринінгу речовин з антигіпоксичною і антиоксидантною активністю серед ново синтезованих азотистих гетероциклічних сполук. При цьому реально передбачалося, що серед сполук, що мають ці види активності, є високий рівень ймовірності відкриття речовин з антиішемічної активністю метаболічного типу дії.

Одночасно проводилися дослідження з розробки фармакологічних принципів метаболічної корекції ішемічних станів в умовах експерименту та клінічної практики.

З 2005 року (завідувач-професор І. Ф. Беленічев) основний науковий напрямок базується на методах молекулярної та біохімічної фармакології, що дозволяють оцінити тонкі ланки енергетичного метаболізму, мітохондріальної дисфункції, апоптозу, оксидативного та нітрузування, ендогенної нейропротекції в умовах експериментального пошкодження головного мозку та міокарда - порушення мозкового кровообігу, черепно-мозкова травма, внутрішньомозковий крововилив, гостра та хронічна алкогольна інтоксикація, хронічна серцева недостатність, інфаркт міокарда, артеріальна. Велика увага приділяється фармакологічному скринінгу нейропротективної активності в ряді п'яти- і шестичленних азагетероциклів як у дослідах *in vitro*, так і в умовах експериментальної патології. Вивчається нейропротективний профіль препаратів, модулюючих апоптоз, систему NO, що регулюють синтез глутатіону, а також селективних модуляторів естрогенових рецепторів, ГАМК-агоністів, скаведжерів NO, модуляторів експресії HIF-1, HSP70, васкуло-ендотеліального фактора (VEGF), АФК-регуляторів мітохондріальної пори, блокаторів IL-1b – рецепторів. Проводиться серія досліджень з оцінки нейропротективної дії нейротрофічних факторів.

В результаті проведених фундаментальних досліджень була сформульована концепція про роль дисфункції мітохондрій у механізмах загибелі нейрона та визначено перспективну ланку-мішень для нейропротекції. Розробляються шляхи нейропротекції при церебральній ішемії, внутрішньочерепному крововиливі, менопаузі, перинатальній гіпоксії. У цьому плані вивчається ефективність модуляторів тіол-дисульфідної системи, білків теплового шоку 70 кДа, нітроксидазної системи. Проведено оцінку нейропротективної дії інгібіторів нейрональної та індукційної синтази монооксиду азоту. З 2012 року розробляється новий напрямок – вивчення молекулярних, біохімічних та клітинних механізмів формування ендотеліальної дисфункції при ішемії міокарда та головного мозку,

а також при артеріальній гіпертензії. У цьому напрямку проводиться пошук ендотеліопротекторів серед похідних ксантину та 1,2,4 триазолу.

З 2020 року спільно з кафедрою медичної та фармацевтичної інформатики ведеться робота з розробки інноваційних технологій віртуального скринінгу антиоксидантів, нейропротекторів, кардіопротектив. На основі математичних моделей навчання була створена комп'ютерна програма віртуального скринінгу скаведжерів NO.

IV. ОСНОВНІ НАУКОВІ ЗДОБУТКИ КАФЕДРИ ФАРМАКОЛОГІЇ ЗА ПЕРІОД з 1960 по 2021 РОКИ

Фрагменти наукових розробок:

1) *Експериментальні дослідження*, проведені на кафедрі фармакології Дніпропетровського Ордена Трудового Червоного прапора медичного інституту в лабораторії кори мозку інституту фізіології ім. І.С. Бериташвілі та на кафедрі фармакології Запорізького медичного університету, дозволили доценту В.І.Ліненко з урахуванням сучасних даних та Internet, підготувати низку видань з нейрофармакології: «Наркоз та сенсорні системи головного мозку», «Астроцит. Нейроглія та психофармакологія», «Нариси теоретичної та експериментальної фармакології як основа лікарського лікування» та деякі навчально-методичні посібники (консультанти – заслужений діяч науки, професор Г. Є. Батрак, член-кореспондент АН СРСР професор А. І. Ройтбак та заслужений діяч науки та техніки України, професор В. В. Дунаєв).

2) *Проведення скринінгових досліджень ново синтезованих хімічних речовин і продуктів рослинного походження* за такими параметрами, як гостра токсичність, протизапальна, нейролептична, гіпотензивна, антигіпертензивна, кардіотонічна, діуретична, бронхолітична, антигіпоксична, антиморфінна та антиетанолова у 1980 роки не тільки оформити фармакологічні розділи 5 докторських і 15 кандидатських дисертаційних робіт фармацевтичного профілю, але і створити банк даних для встановлення закономірності зв'язку «структура-активність» за допомогою обчислювальних методів конструювання ліків, розроблених в Інституті органічного синтезу АН Латвії.

Були використані методи регресійного аналізу Фрі-Уїлсона, Ханша, елементи теорії розпізнавання образів, фрагментарний код суперпозиції підструктур у поєднанні з методами планування оптимального експерименту для зменшення кількості випробувань та отримання в екстремумах максимальної активності сполуки в ряді, що синтезується, а також генерації нових активних рядів. Пошук оптимуму проводили у просторі параметрів, корелюючих з активністю сполук.

Моделювання закономірностей «зв'язок будови та активності» проводили по тестах гострої токсичності та вищезгаданим видам фармакологічної активності в умовах лабораторного натурного та обчислювального експерименту.

Частина роботи проводилася ретроспективно з урахуванням вже проведених фармакологічних досліджень. Імовірнісний обчислювальний пошук здійснювали за 58 видами активності в основному ще до проведення дослідів на тваринах, що дозволяло

значно економити час і ресурси лабораторії, а лабораторний експеримент забезпечував необхідну корелятивність машинного та лабораторного методів скринінгу.

До 1980 року з 3220 структур було відібрано 195 нових гетероциклічних сполук, синтезованих на кафедрах фармацевтичного факультету, які пройшли обчислювальний і натурний експеримент на тваринах, і деякі з них стали основою для подальшого вивчення.

3) *Фармакологічна активність заміщених і конденсованих виробничих ксантину.* Для прогнозування біологічної активності за допомогою ЕОМ використані статистично достовірні дескрипторні центри досліджуваних похідних ксантину, відповідальні за певні види активності, відібрані на масиві, що містить 10000 сполук за 57 видами фармакологічної активності. Зіставлення результатів проведеного машинного прогнозування біологічної активності дескрипторних центрів заміщених і ацетатованих похідних ксантину і потім фактичної активності виявленої в експерименті на тваринах показало повний збіг за дослідженими видами активності: аналептичної, нейрорептичної, вазодилаторської, кардіовазо та іншим. Цей розділ роботи було виконано в Інституті органічного синтезу АН Латвійської РСР за участю завідувача лабораторії автоматизації хімічних досліджень старшого наукового співробітника А.Б.Розенбліта.

Експериментально встановлено, що 70 сполук мали фармакологічну активність, що перевищує еталонні препарати:

- 5 сполук з аналептичної активності – кофеїн;
- 8 сполук з бронхолітичної активності – еуфілін;
- 16 сполук з гіпотензивної активності – еуфілін, папаверин;
- 19 сполук нейрорептичної активності – аміназин;
- 22 сполуки з діуретичної активності – еуфілін, теофілін, дипрофілін, і 4 з них можна порівняти за дією з фуросемідом.

Способи отримання та біологічна активність синтезованих сполук захищені 67 авторськими свідченнями.

Для клінічних досліджень у плани кафедр фармакології та технології ліків Запорізького та кафедри фармакології Чернівецького медичних інститутів включено 6 найбільш перспективних сполук, що володіють вираженою нейрорептичною, аналептичною, гіпотензивною, діуретичною, спазмолітичною або бронхолітичною активністю.

Проведено повне доклінічне дослідження двох сполук:

а) гідрохлорид 7-β-оксіетил-8-N-піперазино-3-метилксантину (*ксантиверин*) що володіє гіпотензивною, вазодилаторною, бронхолітичною та стимулюючою дихання активностями. Отримані дані послужили підставою для дозволу Фармакологічним комітетом МОЗ СРСР (*протокол № 18 від 9.09.1982 р. і № 13 від 12.05.1983 р.*) клінічних випробувань таблеток, ін'єкційних розчинів, желатинових ректальних капсул і супозиторіїв ксантиверину.

Надалі було розроблено лабораторний регламент отримання ксантиверину, більш економічний проти раніше запропонованого. Дослідженнями, проведеними в 1-му МОЛМІ, НДІ неврології АМН СРСР підтвердили наявність у препарату терапевтичного ефекту при лікуванні хворих з хронічними захворюваннями органів дихання, порушенням мозкового

кровообігу на тлі атеросклерозу. Додатковими експериментальними дослідженнями була встановлена антиагрегантна дія препарату, що перевищує дію тренталу, як при ізольованому його застосуванні, так і в комбінації з PGE1, що дозволило розширити показання до клінічного застосування *Ксантиверину*.

б) гідрохлорид 7-(α -метилфенацил)-8-N-піперазино-3-метилксантину (*вероксанон*), що має нейрорептичну, гіпотензивну, вазодилататорну, діуретичну та бронхолітичну дію. Складено і представлено до Фармакологічного комітету МОЗ СРСР нормативно-технічної документації для отримання дозволу на перший етап клінічних випробувань. Рішенням ФК (*протокол № 22 від 23 грудня 1988 року*) Вероксанон дозволений до клінічного вивчення як гіпотензивний, спазмолітичний і бронхолітичний засіб.

Матеріали досліджень лягли в основу докторських дисертацій співробітника кафедри фармакології Самури Б.А. та завідувача кафедри органічної хімії Прийменко Б.А., а також 3 кандидатських дисертацій співробітників кафедри неорганічної хімії – Романенко М.І., Гармаш С.М., Гнатова Н.М.

4) Фармакологічна активність похідних N- та S-заміщених 1, 2, 4-триазолу.

За допомогою ЕОМ було вивчено ряд функціонально заміщених 1,2,4-триазолів за 58 видами фармакологічної активності. За отриманими прогностичними даними для зазначеного ряду сполук можливі анагетична, антигістамінна, нейрорептична, жарознижувальна, протисудомна, седативна, транквілізуюча, Н-холінолітична, гіпотензивна та протимікробна дії. Дослідження, проведені на кафедрі, здебільшого підтвердили дані машинного прогнозування.

Було виявлено активності, які не прогнозувалися ЕОМ, що свідчить про пріоритетність досліджень. Останнє підтверджено 46 авторськими свідченнями. Синтезовані речовини відносяться до класу помірно токсичних, малотоксичних або відносно нетоксичних речовин.

Серед похідних триазолу найбільшу ранозагоювальну, гепатопротекторну, антиоксидантну та антигіпоксичну активність мали солі α -(1,2,4-триазоліл-5-тіо) карбонових кислот, з яких морфолінову сіль 1,2,4-триазоліл-тіооцтової кислоти було відібрано для розширених доклінічних досліджень.

Тіотриазолін за ранозагоювальною дією перевищував метилурацил, нуклеїнат натрію, оротат калію, пентоксил, рибоксин, дибунол та НПЗП (*бутадіон, піроксикам, ібупрофен, індометацин, мефенамову та ацетилсаліцилову кислоти*). Тіотриазолін проявляв високу ранозагоювальну активність при лікуванні асептичної та інфікованої шкірної рани, аналогічних ран у тварин з аллоксановим діабетом та при репаративному остеосинтезі. Сполука має виражену гепатозахисну дію при інтоксикації чотирихлористим вуглецем, тетрацикліном і фенілгідразином, а також виявляє антигіпоксичну дію при гіпобаричній, циркуляторній гіпоксії та експериментальному інфаркті міокарда. Результати досліджень дозволили запропонувати для клінічної апробації новий оригінальний препарат тіотриазолін при лікуванні післяопераційних і травматичних ран, що мляво гояться, зокрема кісткових переломів, травм печінки та гепатитів (*Рішення ФК МОЗ СРСР від 11.09.87 р., протокол № 15*). Чотири сполуки, що мають ростстимулюючу дію, пройшли напівпромислові випробування в сільському господарстві як ростстимулюючі засоби на ріпак та соняшник з економічним ефектом 200 руб/га.

Матеріали досліджень увійшли до докторських дисертацій доцента кафедри Стець В.Р., асистента Башкіна І.М. співробітника кафедри фармацевтичної хімії Книша О.Г. та двох кандидатських дисертацій викладачів кафедри фармацевтичної хімії – Гурко І.В., Савенкова Н.М.

5) *Фармакологічна активність похідних N- та S-заміщених хіназоліну.*

За допомогою ЕОМ було вивчено ряд функціонально-заміщених хіназолінів за 57 видами фармакологічної активності. За отриманими прогностичними даними, для даного ряду сполук найбільш ймовірними є антибактеріальна, MAO інгібіторна, анальгезуюча, місцевоанестезуюча, гіпоглікемічна, антиаритмічна, протизапальна, антипротозойна, протисудомна, снодійна та спазмолітична активності.

Зіставлення результатів фармакологічних експериментів з даними машинного прогнозування, проведених на декількох прикладах різних похідних хіназолону-4, 4-аміно-і 4-гідразинохіназоліну, показало збіг за окремими видами активності.

Однак у даних машинного прогнозування немає, наприклад, діуретичного, протигіпоксичного, ранозагоювального, актопротекторного і кардіотропного ефектів, тобто. відхилення машинного прогнозу від результатів експериментальних даних свідчить про новизну і пріоритетність досліджень, що підтверджено 77 авторськими свідоцтвами.

Серед похідних хіназолонів найбільш виражені ранозагоювальний і гепатопротекторний ефекти показали 4-амінохіназолони, пов'язані через аміногрупу з антипірином. З цих сполук для розширених доклінічних досліджень був відібраний гідрохлорид 4-(1-феніл-2,3-диметилпіразолон-5-іл-4) амінохіназолону (*хіназопірин*), який за ранозагоювальною дією перевищує метилурацил, нуклеїнат натрію, пентоксил, рибоксин, дибунол та НПЗЗ (*бутадіон, піроксикам, ібупрофен, індометацин, мефенамову та ацетилсаліцилову кислоти*). Хіназопірин проявляв високу ранозагоювальну активність при лікуванні асептичної та інфікованої шкірної рани, аналогічних ран у тварин з аллоксановим діабетом та при репаративному остеосинтезі. Препарат чинив виражену гепатозахисну дію при інтоксикації чотирихлористим вуглецем, тетрацикліном та фенілгідразином, а також виявляючи антигіпоксичну дію при гіпобаричній, циркуляторній гіпоксії та експериментальному інфаркті міокарда.

В результаті проведених досліджень для клінічної апробації рекомендовано новий вітчизняний препарат хіназопірин (*фенхізол*) при лікуванні тривало незагойних, мляво гранулюючих і повільно епітелізуючих ран, трофічних виразок, пролежнів, гнійно-запальних процесів сечостатевої системи, запалень і прямої кишки (*Рішення Фармакологічного Комітету МОЗ СРСР від 27.04.87 р., протокол № 6*). Перші результати, отримані з Ленінградської Військово-медичної академії, свідчать про високу ранозагоювальну і протизапальну активність хіназопірину. Препарат рекомендований до застосування у медичній практиці.

Іншою речовиною, що представляє великий інтерес для практичної медицини, є моноетаноламонієва сіль 3-(хіназоліл-4-он) оцтової кислоти під назвою Хінакол, яка прискорює процеси регенерації рогівки ока. Спільно з ВНДІХТЛЗ розроблено нормативно-технічну документацію на субстанцію Хінаколу та його 2% розчин по 10 мл у флаконі.

За результатами порівняльного дослідження ранозагоювальної дії НПЗП запропонована для клінічних випробувань мазь бутамедрол для лікування сверблячих дерматитів (*Рішення Фармакологічного Комітету МОЗ СРСР від 18.07.83 р., протокол № 18*). Більшість сполук мають помірну розслаблюючу дію на мускулатуру матки. Сам 4(3H)-хіназолон спричиняє розслаблення міометрію, знижує амплітуду на 25% та послаблює тонус на 35% порівняно з контрольним виміром. Введення в положення 2 метильного радикалу збільшує ці показники на 60 та 65%, відповідно.

Матеріали досліджень увійшли до докторських дисертацій доцента кафедри Стець В.Р., співробітника кафедри фармацевтичної хімії Синяк Р.С. та двох кандидатських дисертацій асистентів кафедри фармацевтичної хімії (Ваніосова Л.М. та Проценко Т.В.).

б) Дослідження впливу на фізичну витривалість стимуляторів працездатності у комбінації із засобами метаболічної корекції. Фармакологічний скринінг новостворених синтезованих похідних ксантину.

При вивченні природної біохімічної адаптації міокарда до умов гіпоксії при екстремальному фізичному навантаженні в анаеробному режимі (*біг на третбані*) встановлено зниження рівня АТФ і КФ, зростання концентрації лактату, тригліцеридів, РНК; зниження активності глюкозо-6-фосфатдегідрогенази, підвищення вмісту малату. Отже, найбільш уразливими до гіпоксичного впливу є механізми окисної продукції енергії. При цьому компенсаторно активується анаеробний гліколіз та пентозо-фосфатний цикл. У механізмах адаптації має принципово важливе значення активація компенсаторних шляхів, що забезпечують постачання протонів до збереженого, тією чи іншою мірою, дихального ланцюга. Найбільш вірогідним механізмом транспорту протонів з цитоплазми в мітохондрії в умовах глибокої ішемії є малат-аспартатний «човник». У цьому можлива економізація використання кисню з максимальним виходом АТФ. У зв'язку з чим основними напрямками, що коригують метаболізм є: забезпечення субстратами окислення компенсаторно активованих гліколізу, пентозо-фосфатного циклу та малат-аспартатного човникового механізму, підтримка ЦТК та дихального ланцюга шляхом введення коферментів (*ФАД, карнітин, коензим А*).

Пірацетам стимулює анаеробні гліколітичні процеси, знижує рівень вуглеводних резервів та коефіцієнт відновленості піридинових нуклеотидів, формує дефіцит макроергів. Особливості дії ноотропілу послужили основою для дослідження можливості метаболічного потенціювання його ефекту шляхом субстратної індукції в циклі Кребса за допомогою цитрату, сукцинату, малату, а також поповнення дефіциту окисленої форми нікотинаденіндинуклеотиду та макроергічних фосфатів – креатинфосфату. Досліджувані засоби метаболічної корекції перевищують ефективність ноотропілу. Найбільш виражено стимулювали фізичну працездатність дикалієву сіль яблучної кислоти, НАД та креатинфосфат. Однак потенціювання стимулюючої працездатності дії пірацетаму при додатковому призначенні метаболітотропних засобів не спостерігалось.

Ноотропіл у чистому вигляді через 3 год після 3-денного введення підвищував працездатність на 179,1%, а глюкозоінсулінова суміш – на 24,3%. Комбінація цих речовин збільшувала працездатність на 311,2 %. Ця ж комбінація зберігала досить високий рівень працездатності і через 24 год після виснажливого навантаження (на 181,7 %), тоді як ці препарати при їх ізольованому призначенні були в цей період малоефективними.

Ноотропні ефекти пірацетаму обумовлені його здатністю стимулювати біосинтез нуклеїнових кислот у клітинах головного мозку. Це положення визначило доцільність дослідження впливу ноотропілу на працездатність у поєднанні його з речовинами-попередниками різних етапів синтезу нуклеїнових кислот – рибозо-5-фосфат, оротат калію пентоксил, метилурацил, натрію нуклеїнат, РНК дріжджова. Встановлено, що багато вивчених речовин гасять ефект ноотропілу. Однак *нуклеїнат натрію* суттєво потенціює дію ноотропілу, що, ймовірно, визначається його перевагами щодо фармакокінетики (*проникність через тканинні бар'єри*).

Психоенергізатор ацефен (*люцидріл*) у дозах, що підвищують працездатність, стимулює окисний метаболізм. Внаслідок інтенсифікації окислювальних процесів шляхом Ембдена-Мейергофа-Парнаса, в циклі Кребса і дихального ланцюга ацефеном підвищується продуктивність біоенергетичних процесів зі зростанням вмісту аденілових нуклеотидів, збереженням резерву вуглеводів. У цих умовах більш ефективно реалізуються енергетично найцінніші речовини ліпідної природи, запаси яких в організмі невичерпні. Відомо, що ВЖК проникають у мітохондрії, де вони окислюються з використанням карнітінового механізму. Було доцільним вивчити вплив засобів, що підвищують інтенсивність транспорту ВЖК у мітохондрії (*мілдранат, карнітин*), активують окислювальні процеси в циклі Кребса (*цитрат, сукцинат, малат*) та в дихальному ланцюгу (*флавінат*).

Встановлено, що мілдранат підвищує фізичну працездатність ефективніше за ацефен. Шуканий ефект потенціювання виявився при комбінуванні ацефену з флавінатом і карнітіном. Не розвивається вираженого потенціювання ефекту ацефену при додатковому постачанні ненасичених жирних кислот (*есенціалє*) і метаболітів циклу Кребса. Додаткове постачання глікогенних амінокислот виявилось неефективним.

Призначення рибоксину з глікогенними амінокислотами (*аланіном, аспаратом, глютаматом*) підвищувало працездатність тварин на 132 %, що пов'язано з постачанням субстратів, необхідних для процесів адаптивного протеїнсинтезу, який різко інтенсифікувався при фізичних навантаженнях. Таким чином, встановлено, що ноотропіл більш активний у поєднанні з глюкозоінсулінової сумішшю, а також з нуклеїнатом натрію. Ацефен суттєво підвищує свою ефективність як стимулятор працездатності у поєднанні з препаратом флавінат. Ряд засобів метаболічної корекції конкурують і навіть перевищують ефективність випробуваних фармакопрепаратів. До таких речовин слід віднести дикалієву сіль яблучної кислоти, сукцинат натрію, нікотинаденіндінуклєотид, креатин-фосфат, дипромоній, кокарбоксілазу.

Спорлуки під шифром ГС-314,316,323,324 підвищували працездатність на 227, 156,302 та 361%, відповідно. Підвищенню активності сприяло включення до структури 3-метилксантину α -метилфенацильного радикала, а також отримання солей тіооцтової та яблучної кислот. Перевищення активності фенаміну (*фенамін в дозі 8 мг/кг збільшує тривалість плавання мишей на 200 %*), специфічна активність і відсутність властивих фенаміну негативних властивостей (*різка збуджуюча дія на ЦНС, висока токсичність, підвищення АТ, тахікардія тощо*), визначає перспективність подальшого фармакологічного вивчення препаратів ГС-316, 314, 323 і 324.

Таким чином, встановлено, що анеловані похідні заміщені-8-тіо-3-метилксантину (серії ПНР) в більшості випадків пригнічують працездатність. Найбільш перспективними є сполуки ряду імі-дазоксантинів (ГС-402, ГС-33, ГС-154, ГС-349, ГС-357, СОП-112), тіазо-локсантинів (СОП-104, ПГК-130, ГС-439) і оксазолоксантинів (ГС-380), що підвищують працездатність у 2-7 разів при виснажливих навантаженнях.

Звіт про результати досліджень направлений до відділу фізико-хімічних та біологічних методів контролю у спорті (*завідувач – професор Р.Д.Сейфула*) Всесоюзного НДІ фізичної культури (директор – С. М. Войцеховський).

Матеріали досліджень увійшли до докторської дисертації доцента Тішкіна В.С., кандидатської дисертації асистента Белай І.М., Самури І.Б., а також до двох докторських дисертацій співробітників кафедри органічної хімії (*Гармаш С.М., Романенко М.І.*) та кандидатську дисертацію співробітника ВНДІ ФК (*Білоус М.В.*).

За механізмом дії похідні 1,2,4-триазолу і хіназоліну є антиоксидантами «непрямого» типу, що діють на початкових етапах розвитку вільнорадикального перекисного окислення ліпідів, що реактивують антиоксидантний ферментний комплекс і захищають запаси ендогенних антиоксидантів. Для антиоксидантного ефекту похідних 1,2,4-триазолу має значення наявність у структурі залишків тіооцтової, тіокапронової, тіомасляної кислот, а також п-диметиламінобензиліденаміно та п-діетиламінобензиліденаміну. Для антиоксидантного ефекту похідних хіназоліну має значення наявність у структурі ацилгідразиду та гідразиди.

Для доклінічного дослідження було відібрано:

- морфоліній 3-метил-1,2,4-триазоліл-5-тіооцтової кислоти (тіотріа-золін) та
- 1-етилфеніл-4-п-диметиламінобензиліденаміно-1,2,4 триазолію бромід (АЕ-401), що виявляють високу антиоксидантну та протиішемічну аактивність на моделях дрібновогнищезового інфаркту міокарда та гострому порушенні мозкового кровообігу, а також
- (нітрокол), що виявляє високу антиоксидантну та протиішемічну активність на моделі гострого порушення мозкового кровообігу. У механізмі антиоксидантної дії відібраних для доклінічного вивчення сполук лежить їхня здатність реагувати з активними формами кисню та гальмувати шляхи їх утворення за рахунок нормалізації основних ланок вуглеводно-енергетичного обміну.

Встановлено, що похідні хіназолону, які уповільнюють реакції перекисного окислення ліпідів та активізують антиоксидантні системи захисту організму, не лише зменшують запальний процес, а й прискорюють проліферацію фібропластів.

Матеріали досліджень увійшли до докторських дисертацій Беленічева І.Ф. (*кафедра нормальної фізіології*) та Коваленко С.І. (*кафедра фармацевтичної хімії*).

8) Пошук нових засобів метаболічного захисту міокарда серед природних сполук та їх синтетичних аналогів.

Протиішемічна дія аденілових нуклеотидів та попередника їх синтезу рибоксину визначається переважно збільшенням об'ємної швидкості коронарного кровотоку. Серед речовин-інтермедіаторів циклу Кребса (*цитрат, альфа-кето-глутарат, сукцинат*) найбільший кардіопротективний ефект має малат, який визначає підвищення скоротливості та ККД серця зі стабілізацією мембран кардіоцитів.

Екзогенні амінокислоти – глютамат, метіонін, треонін суттєво знижують споживання кисню міокардом та підвищують стійкість мембран кардіоцитів до гіпоксії.

Вітамінні та коферментні препарати, що беруть участь у НАД-залежних дегідрогеназних реакціях (*нікотинамід*), процесах активації (*коензим А*) та внутрішньоклітинного транспорту вільних жирних кислот (*карнітин*), мають кардіотонічну дію в умовах ішемії.

Серед нових похідних 1,2,4-триазолу виявлено сполуки, що перевищують за ефективністю протиішемічної дії препарати з груп антагоністів кальцію (*фіноптин*) та засоби метаболічної корекції (*рибоксин*).

На моделі пітуїтрин-ізадринового пошкодження міокарда встановлено:

1. У механізмах біохімічної дезадаптації міокарда при дефіциті кисню найбільш істотне значення мають пригнічення реакцій гліколізу та циклу трикарбонових кислот, порушення утилізації вільних жирних кислот, формування дисбалансу вільних амінокислот з дефіцитом глютамінової кислоти, треоніну та метіонів процесів і метіонів.

2. У механізмах компенсації енергопродукції при ішемії міокарда важливе значення має активація пентозо-фосфатного циклу та процесів транспорту відновлювальних еквівалентів до дихального ланцюга, серед яких значну роль відіграє малат-аспартатний човниковий механізм.

В результаті дослідження активності основних засобів для терапії ІХС із груп нітратів (*нітронг*), антагоністів кальцію (*ізонітин*), бета-блокаторів (*обзидан*) встановлено, що препарати, надаючи суттєвий протиішемічний ефект, усувають далеко не всі і не в повному обсязі патобіохімічні процеси в ішемізованому міокарді. Ця обставина обумовлює наявність суттєвих резервів підвищення ефективності терапії ІХС шляхом комбінування основних засобів із препаратами метаболічної корекції.

Екзогенні метаболіти виявляли виражений протиішемічний ефект. Умовний індекс ефективності α -гліцерофосфату – 142,4; малата калію – 141,1; глюкозо-6-фосфату – 139,6; α -кетоглутарату – 125,3. Відомо, що α -гліцерофосфат і глюкозо-6-фосфат легко реалізуються пентозо-фосфатним циклом як субстрати окислення, малат, α -кетоглутарат є речовинами-компонентами ма-аспартатної транспортної системи і прямо або опосередковано беруть участь у функціонуванні циклу.

Екзогенний ацетат натрію був менш ефективним (43,9), ніж сполуки, що містять залишок оцтової кислоти – дипромоній (106,7) та ацефен (132,1). Таким чином, речовини, які прямо або опосередковано беруть участь в обміні на ділянці входу в цикл Кребса, мають порівняно меншу за ефективністю кардіопротекторну дію. Так, лактат натрію не має захисної дії, сукцинат натрію має незначну протективну дію (54,0). Значну протиішемічну дію виявлено у екзогенного цитруліну (97,6), що наголошує на важливості компенсаторного посилення сечовиноутворення з нейтралізацією надлишкового аміаку.

З **вітамінів і коферментів** найбільшу ефективність мають флавінат (135,2), піридоксальфосфат (131,3), коензим А (128,6), карнітин (111,9) і кокарбоксилаза (96,8), тобто найбільш ефективною є корекція ФАД-залежної ділянки дихального ланцюга (*флавінат*), трансаміназних реакцій, що забезпечують анаплеротичні реакції та функціонування малатного шунту (піридоксальфосфат), процесів активації (коензим А) та

транспорту вільних жирних кислот у мітохондрії (карнітин). Відносно низьку ефективність (16,8-44,0) виявляють вітаміни, що входять до складу піруватдегідрогеназного комплексу (*ліпоєва кислота, пантотенат кальцію*), що забезпечує постачання вуглеводів у цикл трикарбонових кислот. Практично неефективними є вітаміни з анаболічною спрямованістю дії – кобамамід, фолінат кальцію (15,8 та 27,6, відповідно).

Малоефективним є введення стероїдних та нестероїдних анаболіків у гострий період ішемії міокарда. Мабуть, додаткова активація протеїнсинтетичних процесів у гострий період ішемії патогенетично не виправдана, оскільки ці процеси енергозалежні та вимагають до 10 % фондів макроергів.

Значний кардіопротективний ефект виявляли екзогенні амінокислоти – глютамінова кислота (129,0) та метіонін (122,2). Відносно низький протиішемічний ефект виявляють антиоксиданти (57,1-62,6).

Антигіпоксанти мали неоднозначну за вираженістю кардіопротективну дію. Так, індекс ефективності ГАМК – 57,1, її похідного – ГОМК – 78,5, циклічного аналогу пірацетаму – 83,2. Більш ефективними виявилися синтетичні похідні ГАМК – нікотиноїл-ГАМК або пікамілон (135,2) та ГАМК-аскорбінат кальцію (126,4). Значний протиішемічний ефект виявляв дослідний препарат валірацил (157,1).

З підземних органів валеріани часниколистної отримана сума валепотріатів (*умовно названа валірацилом*), у складі якої переважають валтрат, ізовалерокси-валтратгідрин, ацетокси-валтратгідрин, ізовалероксигідрокси-дидровалтрат. Валірацил має виражену седативну дію (*перевищує таку настойку валеріани лікарської*), яка пов'язана з підвищенням вмісту ендogenous ГАМК і посиленням гальмівних нейродинамічних процесів у головному мозку. Валірацил виявляє гіпотензивну та кардіотропну дію, що супроводжується негативним хронотропним, дромотропним та позитивним інотропним ефектами.

Таким чином, корекція порушень біоенергетичних процесів у найбільш значній мірі сприяє збереженню структурно-функціональної цілісності міокарда при гострій ішемії, ніж вплив на протеїнсинтетичні та вільно-радикальні процеси. глютамат), вітаміни та коферменти (карнітин, коензим А, піридоксальфосфат), що беруть участь у процесах біоенергетичного обміну найбільш ефективно зберігали вуглеводні резерви, активність ферментів окисного метаболізму, клітинні фонди макроергів, стимулювали адаптивний протеїнсинтез, гальмування. ГАМК та її похідні сприяли збереженню активності ферментів окисного метаболізму (сукцинатдегідрогенази, цитохром-С-оксидази), але не викликали зростання АТФ. Анаболікам властиво виражений активний вплив щодо пентозного циклу, але вони не підвищували продуктивності процесів енергопродукції та не розвивали специфічного ефекту (активації протеїнсинтезу). Антиоксиданти (α -токоферол, дибунол) не суттєво впливали на біоенергетичні процеси, не спостерігалось при їх введенні та вираженого антирадикального ефекту.

При дослідженні речовин-компонентів малат-аспартатної човникової системи з'ясувалося: при введенні малату та глютамату умовний індекс ефективності протиішемічної дії дорівнював 104,5; при поєднанні аспартату, глютамату та піридоксальфосфату – 169,5. Максимальний ефект спостерігався при запровадженні комбінації – аспартат, α -кетоглутарат, малат, глютамат (180,6). Ці комбінації суттєво

підвищували продуктивність біоенергетичних процесів, на що вказує вищий тканинний рівень креатинфосфату при їх введенні.

Потенціювання протиішемічної дії спостерігали при комбінованій корекції балансу вільних амінокислот (глутамат – 129,0; метіонін – 122,2; глутамат та метіонін – 164,1). Переваги спрямованої регуляції обміну амінокислот підтверджується і тим, що амінокисотно-поліпептидний препарат солкосерил виявився малоефективним.

Виявлена здатність рибоксину активізувати пентозний цикл зі виснаженням запасів глікогену послужила посилкою до формування комбінації - глюкозоінсулінова суміш (19,0), рибоксин (55,4), панангін (89,6), що передбачає одночасну дію на гліколіз, пентозний цикл і малат. Ця сполука збільшила ефективність до 153,8.

При вивченні дії на ділянку «входу» в цикл Кребса комбінації активатора піруватдегідрогенази дипромонію та попередника синтезу коензиму А пантотенату кальцію не виявлено потенціюючого ефекту, що пов'язано з гальмуванням потоку вуглеводів у цитратний цикл при ішемії.

Одночасне введення речовин, що беруть участь в активації вільних жирних кислот (коензим А – 128,6) та транспортуванні їх ацильних залишків (карнітин – 111,9) у мітохондрії супроводжується взаємним посиленням протиішемічного ефекту – коензим А та карнітин – 168,6.

Результати цієї групи досліджень обґрунтовують практичну доцільність застосування димексиду, кверцетину та алонтону в гострому періоді інфаркту міокарда, оскільки препарати знижують інтенсивність перекисної альтерації міокардіоцитів, зменшують ступінь ферментемії та запобігають вираженому падінню рівня макроергічних фосфатів.

Найбільш ефективною комбінацією у ряді досліджених препаратів є поєднання рибоксину димексиду та креатинфосфату, що зумовлено впливом компонентів на активність гліколізу, рівень РНК, інтенсивність процесів перекисного окислення ліпідів та рівень макроергів у ішемізованому міокарді.

Вперше синтезовані похідні ксантину мають виражену антигіпоксичну (*актопротекторну*) активність, виявляють певні антиоксидантні властивості. Проте протиішемічна дія досліджених сполук мало ефективна. Ряд сполук посилюють ішемічне ушкодження міокарда.

Ці ефекти свідчать про відсутність паралелізму в протиішемічній та антигіпоксичній дії похідних ксантину. Ймовірно, дія речовин, що підвищує загальну фізичну працездатність, пов'язана з тим, що вони є антигіпоксантами мобілізуючого типу дії. Найбільш високою антигіпоксичною активністю та ранозагоювальними властивостями. Призначення МС-206 у дозі 1/25 ЛД50 ефективно підвищує виживання тварин в умовах «висотної» гіпоксії, а при експериментальному інфаркті міокарда викликає зниження електрокардіографічних та біохімічних ознак ішемії. Сумарна протиішемічна активність – 121,4%, тобто. дещо перевищує ізоптин і практично дорівнює обзидану. Заміна кислотного залишку у поєднанні МС-206 обумовлювала зміну фармакологічних властивостей. Так, малеїнат дещо збільшував, а малат та саліцилат – знижували кардіопротекторний ефект. Дослідженням механізму дії цих сполук за допомогою електрокардіографії та в

дослідах із ізольованим серцем встановлено, що вони мають потужний кардіодепресивний ефект з гальмуванням внутрішньосерцевої провідності – аж до повного атріовентрикулярного блоку. Така характеристика амінохіназолінів зумовила припинення їх подальших досліджень.

Сполуки з шифром ЖС-81 і АЕ-401 або перевершують, або конкурують за ефективністю з обзиданом та ізоптином. Сполуки ЖЕ-81, 79, 86, 87, АЕ-401, 341 містять у своїй структурі вуглеводневий ланцюжок з парною кількістю атомів вуглецю і виявляють протиішемічну дію. Речовини з непарною (АЕ-347, ЖЕ-91, АЕ-280) кількістю атомів не впливають або погіршують ішемічне пошкодження міокарда. Така закономірність дозволяє припустити, що активні сполуки комплементарні рецепторним субстанціям у міокарді (найімовірніше, адренергічним рецепторам), які відповідають за ішемічні зміни в міокарді.

Найбільша перспективність сполуки АЕ-401 послужила основою його доклінічного вивчення. Сполуки з шифром ЛЕ-174, Е-8252, ЛЕ-152 перевищували ефективність протиішемічної дії ніронгу, а речовини ЛЕ-226, 164, 134, 131, Е-8414 – рибоксину. Найбільш перспективною у плані створення фармпрепарату показала себе сполука Е-8252 – тіотриазолін, яка була включена до плану поглиблених фармакологічних досліджень, зокрема розміри зон ішемії міокарда, центральну та периферичну гемодинаміку, дослідження механізмів дії. У цілому, механізм дії тіотриазоліну складається з наступних метаболічних ефектів: активації антиоксидантних ферментів, захисної дії щодо окислювальних процесів із збереженням пулу АТФ, а також потужної анаболізуючої дії.

Клінічні дослідження, а також широке використання тіотриазоліну в лікувальній практиці після отримання дозволу ФК МОЗ України в січні 1994 року повністю підтвердили експериментальні дані про його позитивні метаболічні та кардіогемодинамічні властивості. Призначення препарату на тлі базисної терапії хворим в гострому періоді інфаркту міокарда, у постінфарктний період, зі стенокардією спокою, стабільною стенокардією напруги призводило до швидкого усунення больового синдрому, покращувало систолічну, насосну та скорочувальну функції серця, усувало ішемію міокарда, зменшувало внутрішньоміокардіальну напругу, усувало аритмії, покращувало процеси метаболізму міокарда та реологічні властивості крові. Відзначається хороша переносимість та відсутність побічних ефектів.

Клінічно апробовані та запропоновані для практичного застосування субстратно-коферментні комплекси, що містять енергодаючі сполуки (глюкозо-інсулін-калієва суміш, кальцію гліцерофосфат), коферменти (піридоксальфосфат, нікотинамід, ліпоева кислота, кальцію пангамат, глутамінова кислота), антиоксиданти та антигіпоксанти (вітамін Е, бемітіл), анаболічні препарати (рибоксин) та показана їх висока ефективність у комплексній терапії ІХС. Сформульовані принципи раціонального та диференційованого застосування засобів метаболічної корекції на тлі антиангінальної терапії ІХС. Проведено клінічну апробацію нових кардіопротекторних препаратів з метаболічним типом дії – карнітину хлориду, пікамилону, тіотриазоліну та надано практичні рекомендації щодо їх застосування у хворих на дрібновогнищевий інфаркт міокарда та ІХС.

За матеріалами дослідження співробітниками кафедри захищено 3 докторські (Тішкін В.С., Берегова О.Г., Крайдашенко О.В.) та 6 кандидатських (Тржецінський С.Д., Євдокимов Є.І., Фаворитов В.М., Беленічев І.Ф., Да-нільченко М.М., Голець В.А., Березін А.Є.) дисертацій, а також 2 кандидатські дисертації співробітниками клінічних кафедр (Бондаренко А.П., Башкіна Н.Ф.).

9) Пошук засобів церебропротективної дії серед природних з'єднань та їх синтетичних аналогів.

Експериментальні моделі ГПМК (одностороння перев'язка загальної сонної артерії та введення в ділянку внутрішньої капсули аутокрові) спричиняють порушення різних лімітуючих ланок обміну речовин, а також деяких компенсаторних метаболічних шляхів, які значною мірою аналогічні клінічним проявам ГПМК на різних термінах ішемічного інсульту.

Враховуючи вираженість змін метаболічних процесів та досить низький відсоток летального результату, для скринінгових досліджень було обрано модель односторонньої перев'язки загальної сонної артерії у білих щурів. Практична односпрямованість метаболічних порушень при односторонній перев'язці загальної сонної артерії та при введенні аутокрові в ділянку внутрішньої капсули послужила підставою рекомендувати речовини, що нормалізують тонкі ланки метаболізму для недиференційованої терапії ішемічних та геморагічних інсультів, вибір яких дуже обмежений.

В цілому зміни біоенергетичного обміну характеризувалися вираженою активацією анаеробного гліколізу зі виснаженням вуглеводних резервів і гіперпродукцією лактату, пригніченням окисного метаболізму з інгібуванням ключового ферменту цитохром-С-оксидази і формуванням надлишку відновлених форм НАДН, що, ймовірно, свідчить про те, що шлях перенесення електронів є більш стійким до ішемії, ніж НАД-залежний, через нього багато інтермедіатів циклу Кребса отримують вихід у термінальну стадію окислення в обхід НАД-залежної ділянки і ведуть до більш високого рівня забезпечення тканин енергією.

Знижується або припиняється синтез дихальної АТФ, тимчасово посилюється синтез гліколітичної АТФ, компенсаторним, а потім і ушкоджує процес дефосфорилювання мембранних структур. Порушуються шляхи транспорту АТФ. Активуються процеси перекисного окиснення, пригнічується активність ферментів антиоксидантного захисту, знижується рівень альфа-токоферолу. Розвивається різка гіперферментемія ВР-КФК. Відбувається накопичення у тканинах головного мозку металів змінної валентності Fe, Zn, Cu та зменшується вміст Mn, які є прооксидантами.

Виходячи з наведених даних, основними напрямками коригуючої метаболізм терапії є: забезпечення субстратами окислення компенсаторно активованих реакцій гліколізу, пентозо-фосфатного циклу, альфа-гліцерофосфатного і малат-аспартатного човникових механізмів, підтримання ЦТК і дихального ланцюга шляхом введення коферментів (НАД, ФАД, нікотинамід та ін), активація процесів синтезу, транспорту та утилізації макроергічних фосфатів, активація «шунта Робертса», застосування речовин, що гальмують активність реакцій оксидативного стресу.

У дії речовин-інтермедіатів ЦТК виявляються спільні риси. Всі вони, як правило, зберігають запаси глікогену та глюкози, активують активність сукцинатдегідрогенази та цитохром-С-оксидази, незначно підвищують рівень аденілових нуклеотидів та КрФ. Причому всі вони є речовинами, що беруть участь у шунті Робертса – сукцинат На та альфа-кетоглутарат. Флавінат та цитохром С нормалізують багато показників вуглеводно-енергетичного обміну, знижують активність реакцій ПОЛ, активують сукцинатдегідрогеназу та цитохром-С-оксидазу. НАД, нікотинова кислота і гідрохінон, що беруть безпосередню і непрямую участь у переносі електронів по електронно-транспортному ланцюзі, не спричиняють позитивних ефектів і навіть посилюють порушення, що виникають. Застосування альфа-гліцерофосфату і глюкозо-6-фосфату, що виявляє виражену дію на пентозо-фосфатний цикл, не призводить до зростання рівня макроергів і не має вираженої церебропротективної дії.

При вивченні ГАМК-позитивних речовин, або агоністів ГАМК-рецепторів, встановлено, що сама ГАМК (аміналон, гаммалон) практично не мала значної дії, практична відсутність ефекту спостерігалася і при призначенні глутамінової кислоти, що пов'язано з їх обмеженою можливістю проникати через гематоенцефалічний бар'єр (в умовах *in vitro* вони знижують активацію реакцій ПОЛ).

Серед аналогів ГАМК, здатних проникати через гематоенцефалічний бар'єр, – фенібут і натрію оксibuтират. Останній, на відміну від фенібуту мав нормалізуючий вплив на основні показники вуглеводно-енергетичного обміну і збільшував активність антирадикальних та антиперекисних ферментів ПОЛ. Природний гомолог пантотенової кислоти, у якій фрагмент аланін замінений на ГАМК і умовно відноситься до групи ГАМК-ергічних засобів, – пантогам – практично не впливав на показники вуглеводного обміну.

Структурний аналог ГАМК, що має циклічну форму – пірацетам – збільшував вміст АТФ, КрФ, загальний пул аденілових нуклеотидів; підвищувалась активність СДГ (в 1,2 рази), цитохром-С-оксидази (на 50 %), ферментів мітохондріальної КФК), АТФ-азної активності гомогенату (на 40 %), знижувався рівень гіперферментемії та виявлялася антиоксидантна дія.

Натрієва сіль нікотиноїл-ГАМК (пікамілон) нормалізувала багато показників вуглеводно-енергетичного обміну, активності реакцій ПОЛ та рівня гіперферментемії. Даний препарат надавав виражену дію на анаеробне та аеробне окислення глюкози і, як наслідок, збільшував енергетичний фонд клітин. Фармакологічна активність ГАМК-аскорбінату була менш вираженою, ніж у пірацетаму та пікамілону.

Призначення АТФ у вигляді сполуки Mg-АТФ не мало істотного впливу на показники вуглеводно-енергетичного обміну, практично аналогічні зміни спостерігалися і при застосуванні фосфобіону (АМФ) і аденозину, а ефективність даних речовин можна розподілити таким чином: Mg-АТФ < АМФ < аденозин. Призначення фосфокреатину та продукту його метаболізму – креатину мало позитивний вплив на показники вуглеводно-енергетичного обміну, зменшувався рівень гіперферментемії, збільшувалась активність ферментів антирадикального та антиперекисного захисту, підвищувався рівень альфа-токоферолу.

Позитивні ефекти креатину були набагато менш виражені, ніж при введенні креатинфосфату.

На моделі ГПМК досліджено 7 похідних 1,2,4-триазолу з встановленою високою антиоксидантною активністю у дослідях *in vitro*, з яких п'ять сполук за силою ефекту перевищували дію альфа-токоферолу ацетату. Найбільший антиоксидантний ефект має сполука ЛЕ-174, яка ефективна як на початкових, так і на кінцевих етапах вільнорадикального окислення, а також надає нормалізуючий вплив на обмінні процеси.

З похідних хіназоліну сполуки КС-5 і КС-79 сприяли обмеженню ушкоджуючого компонента реакцій ПОЛ на структурні утворення клітин мозку і знижували рівень гіперферментемії. Причому за рівнем зниження активності ВР-ізоформи КФК вивчені сполуки перевершували пірацетам.

Вивчено вплив пірацетама та ПВП у комбінаціях із сукцинатом натрію, а також з додаванням у ці комбінації флавінату та фосфокреатину. Вибір комбінацій був зумовлений наступними факторами: сукцинат і флавінат активують окисне фосфорилування, минаючи НАД-залежний ділянку дихального ланцюга, фосфокреатин нормалізує шляхи синтезу, транспорту та утилізації речовин з енергетично багатою фосфорною зв'язком, пірацетамобокислотної реакції і.

Спільне призначення пірацетама і сукцината, а також ПВП з сукцинатом збільшували вміст у тканинах головного мозку АТФ, загальний пул аденілових нуклеотидів, рівень ендogenous фосфокреатину, активували ферменти антирадикального і антиперекисного захисту, збільшували рівень. Додавання в досліджувані комбінації фосфокреатину і флавінату підвищували ефективність експериментальної терапії, нормалізувалися всі досліджувані параметри, які наближалися до показників обміну речовин інтактних тварин.

Проведено доклінічні дослідження супозиторій з *натрію сукцинатом* і *пікамілоном* (10 % розчин для ін'єкцій), матеріали яких представлені у ФК МОЗ СРСР. Інтракаротидний медикаментозний захист головного мозку за допомогою пірацетама в умовах моделювання ішемії та реперфузії в експерименті (250мг/кг пірацетама в обидві внутрішні сонні артерії перед накладенням затискачів на загальні сонні артерії і відразу після зняття їх) та клінічній практиці в умовах вимкненого кровотоку по сонній артерії на тлі попереднього інтракаротидного введення пірацетама в дозі 60-70 мг/кг.

У групі тварин з інтракаротидним введенням пірацетама спостерігалось суттєве зниження інтенсивності оксидативного стресу в тканинах мозку, що виявлялось зменшенням накопичення нітротирозину та продуктів окисної модифікації білка та МДА в плазмі артеріальної та венозної крові, стабілізувалася витрата. Виражений протиішемічний та антиоксидантний ефект пірацетама, що вводився інтракаротидно відразу після зняття затискачів із сонних артерій спостерігався і в період реперфузії. Сумарно ішемічні та реперфузійні зміни у тканинах головного мозку собак без застосування пірацетама призводили до порушення цілісності мембран клітин та розвитку гіперферментемії ВВ-КФК, яка зберігалася до третього дня спостереження. Навпаки, у групі тварин, які отримували пірацетам, ферментемія ВВ-КФК була достовірно меншою і через три дні відповідала фоновим значенням.

Превентивна метаболічна корекція пірацетамом обмежувала ішемічний зсув у хворих та показники інтенсивності ПОЛ, рівня ендогенного альфа-токоферолу та активності ВВ-КФК фактично наближалися до фонових значень до перетискання. Під час операцій у жодному випадку не виникали показання для внутрішньопросвітнього шунта. Спрямований метаболічний захист знижує ступінь субклінічного ішемічного ушкодження та ефективно перешкоджає переходу до клінічно значимих структурно-функціональних порушень головного мозку.

У попередніх дослідках було встановлено, що лігування обох внутрішніх та зовнішніх сонних, а також і хребетних артерій (1,2) викликає підвищення САТ та ДАТ на 47 % та 55 %, відповідно. Зняття лігатур з екстракраніальних артерій (3) призводить до зниження системного АТ до вихідних величин.

Виключення з кровотоку лівого наднирника (4) супроводжується падінням на 40 % показників САТ та ДАТ, а при подальшій перев'язці судин обох нирок та правого наднирника (5) відбувалося подальше зниження САД на (57 %) та ДАТ (на 55 %). На цьому тлі оклюзія брахіоцефальних артерій (6) призводила до збільшення показників системного АТ до величин, що перевищують вихідні значення.

Надалі модель артеріальної гіпертензії, спричинена послідовною оклюзією судин нирок, надниркових залоз та подальшим лігуванням брахіоцефальних артерій у собак, була використана для вивчення механізмів, що лежать в основі розвитку церебро-ішемічної форми артеріальної гіпертензії.

Зіставлення результатів експериментів з даними обстеження хворих на цереброішемічній формою артеріальної гіпертензії, у яких мали місце суттєві оклюзійно-стенотичні ураження екстра-краніальних артерій, дозволили укласти, що при цереброішемічній формі АГ, викликаній оклюзією брахіоцефальних ренін-ангіотензинової системи, нейросекреторної продукції вазопресину супраоптичним та паравентрикулярним ядрами переднього гіпоталамуса, центральних катехо-ламінергічних механізмів.

Формування такої послідовності патогенетичних механізмів призводить до розвитку артеріальної гіпертензії. Реальністю такого висновку є те, що відновлення порушеної церебральної гемодинаміки, що досягається за допомогою реконструктивних операцій на екстракраніальних артеріях, дозволяє усунути хронічну ішемію головного мозку, суттєво знизити показники системного АТ і ліквідувати клінічні прояви церебросудинної недостатності.

За матеріалами дослідження співробітниками кафедри захищено докторську (І. М. Башкін) та кандидатську (А. В. Тихоновський) дисертації, а також 2 докторські (зав. кафедри факультетської хірургії В.М.Клименко, зав. кафедри госпітальної терапії. № 1 В. А. Візір) та кандидатська (доцент кафедри нервових хвороб М.В.Сікорська) дисертації.

10). Фармакотерапевтична класифікація препаратів природного походження за переважним впливом на показники ліпідного обміну та пероксидації ліпідів при гіперліпідемії у щурів.

Скринінгові дослідження у щурів виявили найбільшу гіпохолестеринемічну дію у препаратів кукурудзяних рилець і цибулі ріпчастої; найбільший гіпотригліцеридемічний ефект – у препаратів солодки голої та безсмертника піщаного; найбільшу антиатероматозну

дію – у препаратів часнику посівного і морської капусти. Істотно гальмували перекисне окислення ліпідів препарати м'яти перцевої та пахучого кропу; виражено активували антиоксидантну систему-препарати кропу пахучого і морської капусти.

Найбільшу гіполіпідемічну та антиатероматозну дію показали препарати лікарських зборів, що складаються з буряків звичайної, кукурудзяних рил, м'яти перцевої, хвоща польового, шипівника коричневого («Белафіт»); глоду криваво-червоного, шипшини коричневого, горобини звичайної, звіробою продірявленого, кукурудзяних рилець; буряків звичайних, моркви посівної, петрушки кучерявої, укро-па пахучого. Антиоксидантний ефект був найбільш виражений при введенні препарату лікарського збору, що складається з буряка звичайного, куку-рудних приймок, м'яти перцевої, хвоща польового, шипшини коричневого.

Найбільша гіпохолестеринемічна, гіпотригліцеридемічна, антиатероматозна дія, гальмування перекисного окислення ліпідів спостерігали при спільному застосуванні пікамилону та карнітину хлориду. Вираженим гіпо-ліпопротейнемічний ефект мав карнітину хлорид. Пікамилон значніше за інші синтетичні аналоги природних сполук активував антиоксидантну систему.

Настої лікарських зборів «Белафіт» (буряк звичайний, кукурудзі приймочки, м'ята перцева, хвощ польовий, шипшина коричнева) і «Стигмафіт» (шипшина коричнева, кукурудзяні приймочки, пустирник п'ятилопасний, крушина, а також нові засоби тіотриазолін і пікамилон у хворих на ІХС з ДЛП не поступалися за силою гіполіпідемічних ефектів препаратам порівняння нікотинової кислоти та лінетолу. Причому, найбільші антиатеросклеротичні властивості мали препарати лікарських зборів «Белафіт» і «Стигмафіт».

У хворих на ІХС з ДЛП препарати лікарських зборів "Белафіт" та "Стигмафіт", пікамилон і тіотриазолін суттєво підвищували ефективність традиційної терапії ІХС, що виявлялося у прискоренні темпів нормалізації відхилень зубця Т та сегмента ST. Істотне зниження показників електрокардіотопографії (Т-індекс, ΣST) відзначалося при використанні «Белафіту» та пікамилону. Найбільш ефективний вплив на гемодинаміку на тлі традиційної терапії ІХС у хворих (підвищення скоротливої здатності міокарда, зниження «постнавантаження» та витрата енергії на гемодинамічну функцію) надавали настої лікарських зборів «Белафіт» та «Стигмафіт», а також тіотриазол.

За матеріалами досліджень співробітником кафедри фармакології Белаєм І.М. захищена докторська дисертація.

12) Розробка та створення нейрометаболічних та церебропротективних засобів на основі фіксованих комбінацій.

Висока медична та соціальна значимість когнітивно-мнестичних розладів та виняткова увага, яка приділяється цій проблемі в сучасній нейрофармакології, очевидна. Однак, наявний арсенал ноотропних засобів не задовольняє вимог сучасної нейропсихофармакології. У зв'язку з цим, проблема розробки малотоксичних та високоефективних ноотропних і нейрометаболічних церебро-ропротекторів для терапії даної патології є актуальною для сучасної медицини і фармакології. Наразі успіхи в розробці нових лікарських засобів пов'язані не тільки з синтезом нових хімічних сполук, але й,

значною мірою, з поліпшенням фармакокінетичних властивостей існуючих препаратів, зокрема шляхом створення нових лікарських форм на основі лікарських комбінацій із направленою доставкою до органу-мішені. Одним з перспективних підходів у розробці подібних лікарських форм є зв'язування діючої речовини в молекулярний комплекс (сумісний за фізико-хімічними та фармакологічними характеристиками) з антиоксидантами, які підвищують ефективність базового препарату, покращує його транспорт через біологічні мембрани та зменшують його побічні реакції. Крім цього, комплексоутворення дозволяє пролонгувати ефект діючої речовини внаслідок підвищення афінності до рецептора органу-мішені. Здатність антиоксидантів гальмувати розвиток оксидативного стресу, стабілізувати структуру та функції клітинних мембран, створювати оптимальні умови для гомеостазу клітин та тканини, дає патогенетичне обґрунтування для їх застосування у комплексному лікуванні інфаркту міокарда, мозкових інсультів, гепатиту, атеросклерозу, а також для підвищення ефективності засобів базової терапії.

Найперспективнішим антиоксидантним компонентом фіксованих комбінацій є тіотриазолін. Тіотриазолін має дійсно унікальні антиоксидантні властивості, підтверджені численними експериментальними та клінічними дослідженнями як в Україні, так і за її межами. Препарат знижує гіперпродукцію супероксидрадикала і пероксинітриту, попереджає окислювальну модифікацію білкових структур рецепторів, іонних каналів, ферментів, факторів транскрипції, активує антиоксидантну систему ферментів. Тіотриазолін має також метаболітотропну дію, спрямовану на збереження окисної продукції енергії, зменшення вираженості мітохондріальної дисфункції та апоптозу. Метаболітотропні та гепато-протективні властивості тіотриазоліну забезпечують і безпеку майбутніх комбінацій внаслідок зниження токсичності та побічних ефектів. Все це дозволило НВО «Фарматрон» за участю співробітників кафедри фармакології розробити комбінований препарат пірацетаму і тіотриазоліну, що виявляє високі нейропротективні, антиамнестичні, протиішемічні, антиапоптичні та енерготропні властивості. Тіоцетам у вигляді таблеток та ін'єкційних лікарських форм являє собою фіксовану комбінацію пірацетаму з тіотриазоліном у співвідношенні 4:1. Створення комбінованого препарату пірацетаму з тіотриазоліном потенціює ноотропні, антиамнестичні, протиішемічні та енерготропні властивості пірацетаму, а також призводить до появи нових властивостей у лікарській комбінації – антиоксидантних, антиапоптичних, мітопротективних, стресспротективних. застосування тіоцетаму. Тіоцетам є менш токсичним порівняно з пірацетамом, відноситься до класу практично нетоксичних речовин, його ЛД₅₀ при пероральному введенні щурам становить 31200±680 мг/кг (ЛД₅₀ пірацетаму - 10 600 мг/кг). Доклінічними дослідженнями встановлено відсутність у тіоцетаму тератогенної, мутагенної, ембріотоксичної, імунотоксичної та загальнотоксичної дії. В експерименті показано, що тіоцетам як ноотропний препарат виявляє антиамнестетичний ефект у дозі 250 мг/кг на моделі антероградної амнезії, спричиненою введенням атропіну в тесті умовної реакції пасивного уникнення (УРПУ), та перевищував за даною активністю пірацетам.

13) Розробка та створення протисудомних засобів на основі фіксованих комбінацій.

Висока медична і соціальна значимість епілепсії і та виключна увага, яка приділяється цій патології в сучасній нейрофармакології, очевидна. Однак наявний арсенал

протиепілептичних засобів не відповідає усім вимогам сучасної нейро- та психофармакології. Відомо, що більшість лікарських засобів, що використовуються для лікування нейродегенеративних захворювань, зокрема епілепсії, мають високий ризик розвитку небажаних побічних реакцій на різні органи та системи організму. У зв'язку з цим, проблема розробки малотоксичних і високоефективних препаратів для терапії даної патології залишається актуальною для сучасної медицини та фармакології. У НВО «Фарматрон» за участю співробітників кафедри розроблено комбінований препарат карбамазепіну з тіотріазоліном – Карбатрил. Карбатрил має виражені протисудомні властивості, за силою дії перевершує Карбамазепін внаслідок підсумкового впливу на ГАМК-ергічну систему мозку, обмеження пошкоджуючої дії глутаматної ексайтотоксичності і блокади натрієвих каналів нейронів.

Карбатрил, внаслідок антиоксидантних властивостей, гальмує окислювальну модифікацію білкових структур ГАМК рецепторів, Na⁺-каналів, підвищує їх чутливість і афінність. Карбатрил виявляє також і нейропротективні властивості, що відсутні у Карбамазепіну, знижує загибель нейронів на піку судомного нападу, виявляє виражену антиоксидантну дію, гальмує окислювальну модифікацію білка в корі головного мозку, підвищує активність супероксиддисмутази. Карбамазепін покращує мнестичні функції ЦНС після судомного нападу, має виражені антидепресивні властивості, нормалізує вміст норадреналіну і дофаміну в нейронах головного мозку, підвищує настрій.

Внаслідок блокади натрієвих каналів і вираженого впливу на ГАМК-систему, виявляє анагетичні властивості, анксіолітичну (*протитривожну*) дію, виражені актопротективні властивості (*підвищує фізичну працездатність*) внаслідок впливу на енергетичний метаболізм.

14) *Розробка та створення нових оригінальних ендотеліопротективних засобів з вираженим впливом на метаболізм міокарда та головного мозку.*

В результаті багаторічного скринінгу 1384 сполук сполук в ряду похідних 1,2,4-триазоліл-5-карбонових кислот, було виділено сполуку (S)-2,6-діаміногексанової кислоти 3-метил-1,2,4-триазоліл-5-тіоацетат, що поєднує у своїй структурі фрагменти молекул тіотриазоліну і L-лізину есцинату і виявляє високі протиішемічні, кардіопротективні, нейропротективні, антиоксидантні та протизапальні властивості. На основі цієї сполуки в НВО «Фарматрон» під керівництвом професора Мазура І.А. та за участю співробітників кафедри професора І. Ф. Беленічева, доцента Н. В. Бухтіярової, професора С. В. Павлова, доцента Єгорова А.А., аспіранта Павлюка І.В. був розроблений новий оригінальний ендотеліопротектор з вираженим впливом на метаболізм головного мозку та міокарда «Ангіолін» у вигляді таблеток і розчину для ін'єкцій. У дослідях на 310 білих безпородних щурах і 31 кролику породи Шиншилла вивчена нейропротективна, кардіо-протективна і ендотеліопротективна активність нового оригінального препарату (*Патенти України на винахід 2430728*) «Ангіолін» у вигляді таблеток, субстанція на які отримана заводським шляхом на ДП «Завод Хімічних Реактивів», м. Харків (*сертифікат якості №1, серія №010713*). Показано, що таблетки «Ангіолін» при курсовому введенні в лікувальному та профілактичному режимі тваринам з хронічною алкогольною інтоксикацією в експериментально обґрунтованій дозі 100 мг/кг виявляють виражені

нейропротективні та ендотеліопротективні властивості. Експериментально встановлено захисну дію «Ангіоліну», спрямовану на гальмування нейроапоптозу, оксидативного і нітрозативного стресу, нормалізацію окисного метаболізму в головному мозку при хронічній алкогольній інтоксикації.

Курсове введення Ангіоліну підвищує виживання нейронів СА-1 зони гіпокампа, активує експресію bcl-2, гальмує утворення нітротирозину, АФГ і КФГ, підвищує вміст АТФ, малата і пірувата, гальмівного трасмітера ГАМК, чинить позитивний вплив на поведінкові реакції тварин в тесті «відкрите поле та прояви неврологічної симптоматики у тварин із хронічною алкогольною інтоксикацією. Призначення Ангіоліну при хронічній алкогольній інтоксикації призводить до підвищення виживання ендотеліоцитів судин капілярної мережі кори головного мозку і судинної стінки судин мозку, підвищує кількість проліферуючих ендотеліоцитів і підвищує експресію васкулоендотелі.

Показано, що Ангіолін при курсовому внутрішньошлунковому введенні тваринам із хронічною ішемією головного мозку у дозі 100 мг/кг виявляє виражені нейропротективні властивості. Встановлено, що захисна дія Ангіоліну спрямована на нормалізацію тіол-дисульфідної рівноваги нейронів в умовах ішемії – підвищення активності глутатіон-залежних ферментів на тлі збільшення вмісту відновлених тіольних інтермідіатів і зниження їх окислених форм. Ангіолін при курсовому призначенні зменшував інтенсивність нітروزуючого стресу в ішемізованому головному мозку (*зниження рівня нітротирозину*) і підвищував експресію агентів ендогенної нейропротекції – білків теплового шоку (HSP₇₀) у цитозолі та мітохондріях нейронів.

Курсове призначення Ангіоліну тваринам з хронічною ішемією головного мозку призводить до зменшення мітохондрій з ознаками порушень ультраструктури в СА1-зоні гіпокампу, що може свідчити про мітопротективну ланку нейропротективного механізму дії препарату. Показано, що внутрішньошлункове курсове призначення Ангіоліну в дозі 100 мг/кг тваринам з хронічною серцевою недостатністю призводить до підвищення щільності кардіоцитів, підвищення в них концентрації РНК, зменшення апоптично змінених кардіоцитів, зменшення щільності кардіоцитів з ознаками вираженого фіброзу.

Курсове призначення «Ангіоліну» тваринам з ХСН призводить до зниження апоптичної загибелі ендотеліоцитів коронарних судин і зниження в них маркерів ендотеліальної дисфункції – С-реактивного білка, TNF-а INF-g. Ангіолін покращує показники кардіогемодинаміки в умовах ХСН – нормалізує систолічний артеріальний тиск, зменшує прояви дисфункції лівого шлуночка – підвищує тиск у лівому шлуночку, збільшує робочі та систолічні індекси серця, нормалізує загальний периферичний опір судин.

Застосування таблеток «Ангіолін» за силою терапевтичної дії достовірно перевищує референс-препарат – капсули «Мілдронат» (250 мг/кг). Показано, що «Ангіолін» відноситься до VI класу токсичності (*відносно нешкідливі речовини*). ЛД₅₀ Ангіоліну при внутрішньошлунковому введенні щурам становить 15000 мг/кг, мишам – 10309 мг/кг, а терапевтичний індекс 100-150.

Отримані результати є експериментальним обґрунтуванням для першої фази клінічних випробувань протиішемічного засобу з вираженим впливом на ендотелій судин головного мозку, міокарда та метаболізм «Ангіоліну» у вигляді таблеток. У досліджах на

376 щурах лінії Вістар і 31 кролів породи Шиншилла вивчена кардіопротективна та ендотеліопротективна активність субстанції та 2,5% розчину для ін'єкцій «Ангіолін». Показано, що парентеральне застосування «Ангіолін» в експериментально обґрунтованій дозі 50 мг/кг призводить до зменшення зони некрозу, зниження гіперферментемії кардіоспецифічних ізоензимів, зниження загибелі ендотеліоцитів коронарних судин, поліпшення енергообміну міокарда, зниження маркерів оксидативного стресу, поліпшення показників транспорту оксиду азоту та тіол-дисульфідної рівноваги, при цьому препарат знижує формування ендотеліальної дисфункції.

«Ангіолін» покращує показники кардіогемодинаміки в умовах гострої ішемії міокарда – нормалізує систолічний артеріальний тиск, зменшує прояви ішемічної дисфункції лівого шлуночка – підвищує тиск у лівому шлуночку, збільшує робочі та систолічні індекси серця, знижує загальну дію. Призначення «Ангіоліну» при ішемічному інсульті призводить до підвищення виживання ендотеліоцитів судин капілярної мережі кори головного мозку та судинної стінки судин мозку, підвищує кількість проліферуючих ендотеліоцитів, підвищує коефіцієнт зв'язування ендотеліального фактора росту (VEGF) з ендотелієм судин.

«Ангіолін» підвищує виживання нейронів сенсомоторної зони кори, підвищує вміст РНК, знижує кількість нейронів з ознаками апоптозу і нейродегенерації в умовах церебральної ішемії. Профілактичне призначення «Ангіоліну» підвищує толерантність до фізичних навантажень, нормалізує енергетичний метаболізм міокарда, зменшує ступінь ішемічного ушкодження серця в умовах гострої фізичної гіпоксії. Застосування «Ангіоліну» за силою терапевтичної дії достовірно перевищує референс-препарати – мілдронат і пірацетам.

За даними матеріалами захищено докторські дисертації доцента кафедри С. В. Павлова, доцента Горбачової С.В. та кандидатські дисертації асистента кафедри О. О. Єгорова та аспіранта Павлюка І.В.

15) *Розробка та створення нових оригінальних антиангінальних та антигіпертензивних засобів.*

В результаті багаторічного скринінгу 778 сполук в ряду похідних 4-аміно-1,2,4-триазолу було виділено сполуку 1-фенілетил-4-аміно-1,2,4-триазолію бромід, що виявляє високі β-адреноблокуючі, антигіпертензивні кардіопротективні, антиоксидантні та протиішемічні властивості. На основі цієї сполуки у НВО «Фарматрон» під керівництвом професора І. А. Мазура та за участю співробітників кафедри професора І. Ф. Беленічева, доцента Н. В. Бухтіярової та асистента Ю. А. Волчик був розроблений новий оригінальний ендотеліопротектор з вираженим впливом на метаболізм головного мозку і міокарда «Ангіолін» у вигляді таблеток і розчину для ін'єкцій. У дослідях на 346 щурах лінії Вістар та 41 кролику породи Шиншилла вивчена антиангінальна та антигіпертензивна активність субстанції та розчину для ін'єкцій «Гіпертрил». При моделюванні інфаркту міокарда встановлено, що ЕД₅₀ «Гіпертрилу» при внутрішньочеревному введенні щурам становить 2,5мг/кг, а при внутрішньом'язовому – 3,5 мг/кг. Показано, що парентеральне застосування «Гіпертрилу» в експериментально обґрунтованій дозі 2,5 мг/кг у тварин з інфарктом міокарда призводить до зниження летальності, зменшення зони некрозу міокарда,

зниження гіперферментемії кардіоспецифічних ізоензимів. Гіпертрил зменшує прояв мітохондріальної дисфункції кардіоцитів, покращує енергообмін міокарда, а також знижує інтенсивність окисної модифікації білків мітохондрій та цитозолу міокарда. Гіпертрил виявляє властивості NO-міметика – підвищує експресію та активність ендотеліальної NO-синтази, тим самим сповнюючи дефіцит NO. Гіпертрил нормалізує показники згортання крові в умовах гострого інфаркту міокарда – зменшує час настання фібринолізу, збільшує швидкість фібринолізу, а також чинить антиагрегантну дію.

При порівнянні ефективності експериментальної терапії інфаркту міокарда препаратом Гіпертрил і метопрололу за показниками ЕКГ, слід зазначити, що перевага препарату Гіпертрил зводиться до нормалізації ЧСС, зменшення зміщення інтервалу $\Sigma\Delta ST$ і підвищення зубця R. Цей факт свідчить про те, що Гіпертрил чинить протективну дію на міокардіоцити в зоні ішемії, сприяє відновленню їх енергозабезпечення, що дає можливість цим клітинам включатись в систолу поряд з неушкодженими кардіоцитами.

Гіпертрил покращує показники кардіогемодинаміки в умовах гострої ішемії міокарда: знижує переднавантаження на серце внаслідок зменшення ЧСС і, на відміну від метопрололу, збільшує при цьому величину ударного об'єму крові, а також зменшує постнавантаження на серце, знижує загальний периферичний опір судин. Гіпертрил нормалізує тиск систоли при гострій ішемії міокарда.

Призначення Гіпертрилу тваринам зі спонтанною артеріальною гіпертензією призводить до нормалізації артеріального тиску, знижує гіпертрофію міокарда, покращує показники енергетичного обміну міокарду, гальмує активність оксидативного стресу. Застосування Гіпертрилу при спонтанній артеріальній гіпертензії зменшує порушення в системі L-аргінін-NO-синтаза-NO, збільшує продукцію NO внаслідок експресії ендотеліальної NOS, та зменшує прояви нітрозуючого стресу в міокарді.

Застосування Гіпертрилу за силою терапевтичної дії достовірно переважає референс-препарат метопролол. Отримані результати експериментальних досліджень дозволяють віднести Гіпертрил до кардіоселективних β -адреноблокаторів з властивостями периферичного вазодилататора, NO-міметика та антиоксиданту. За даними матеріалами захищена кандидатська дисертація аспіранта кафедри Ю.О.Волчик. Зараз розчин для ін'єкційного застосування «Гіпертрил» з дозволу ДЕЦ МОЗ України проходить II стадію клінічних випробувань.

16). Вивчення молекулярно-біохімічних механізмів формування мітохондріальної дисфункції при нейродеструктивній патології. Розробка та експериментальна оцінка нової концепції нейропротективної терапії.

Незважаючи на певні успіхи в діагностиці та лікуванні судинних захворювань головного мозку, зокрема ішемічного інсульту, актуальність даної проблеми не знижується. Її значимість визначається широкою поширеністю, високою частотою інвалідизації та смертності. За даними ВООЗ, в економічно розвинених країнах летальність від інсульту посідає 2-3 місце у структурі загальної смертності та лідирує серед усіх причин інвалідизації. У країнах СНД показники інвалідизації та смертності залишаються одними з найвищих у світі.

Вивчення молекулярно-біохімічних механізмів загибелі нейрона при ішемічному інсульті і розробка підходів до раціональної нейропротекції є актуальним завданням сучасної нейрофармакології, нейрореанімації та неврології. Згідно з сучасними уявленнями, нейродеструкція ішемічного генезу супроводжується розвитком складних патобіохімічних і молекулярних каскадів у нейроні – порушенням енергетичного метаболізму, розвитком трансмітерного аутокоїдозу, формування стійкої мітохондріальної дисфункції, що супроводжується гіперпродукцією активних форм кисню і NO а за типом апоптозу чи некрозу. Запуск програми нейроапоптозу може здійснюватися цитокінами, гормонами, дериватами NO, окисленими тіолами, продуктами окислювальної модифікації білків і нуклеїнових кислот. При дії подібних факторів на клітину, в ній запускається безліч сигнальних шляхів, що ведуть до нейтралізації наслідків їх негативного впливу або, у разі непоправної шкоди, до елімінації клітини. Накопичено велику кількість даних про нейродеструктивних/нейропротективних функціях NO та інших активних молекул. Інтенсивно вивчаються механізми ендогенної нейропротекції, що полягають в активації генів, що кодують чинники транскрипції (c-fos і c-jun) в перші кілька хвилин від початку інсульту і які запускає другу хвилю експресії генів білків теплового шоку (HSP₇₀ і HSP₇₂) і фактора індукованого гіпоксією (HIF-1), концентрація яких наростає протягом перших 1-2 год захворювання з подальшою дересією на 1-2-й день після інсульту.

До молекулярних факторів ендогенної нейропротекції відносять нейротрофічний фактор мозку (BDNF) та циліарний нейротрофічний фактор (CNTF), активований через рецептор TNF-а - R2 (p75), а також судинний ендотеліальний фактор росту (VEGF), що відповідає за судинне ремоделювання.

Наразі концепція поетапної нейропротекції включає в себе два основні напрямки. Первинна нейропротекція спрямована на переривання швидких механізмів некротичної загибелі нейронів – усунення ексайтотоксичності внаслідок зниження активності ерготропних систем мозку – NMDA- та AMPA- трансмітерних та гальмування кальцієвих трансмембранних струмів.

Вторинна нейропротекція спрямована на гальмування відстрочених механізмів загибелі нейронів і зменшення виразності віддалених наслідків ішемії – обмеження активності iNOS та томоження нітрозуючого та оксидативного стресу, блокаду прозапальних цитокінів, активацію компенсаторних мітохондріальних механізмів, HIF-1 та переривання каскадних реакцій нейроапоптозу.

Виходячи з самої сутності нейропротекції лікувального процесу, що сприяє не тільки збереженню «життя» постраждалих нейронів, а й сприяє відновленню їх функціонування, пошук, створення та клінічна апробація нових лікарських засобів є важливим напрямом неврології та нейрофармакології. У цій монографії на основі власних експериментально-клінічних досліджень та огляду наукової літератури представлений аналіз молекулярно-біохімічних механізмів ішемічної нейродеструкції та ефективності препаратів з нейропротективною дією при ішемічному інсульті. Співробітниками кафедри фармакології під керівництвом завідувача кафедри професора І. Ф. Беленичева (доценти Н. В. Бухтіярова Павлов С.В. та С. А. Моргунцова, Є. Г. Алієва, асистенти І. В. Сідорова, О. П. Соколик, А. А. Єгоров, аспіранти С. В. Горбачова, В. В. Галиця, А. Н. Єгоров,

Г. А. Жернова, Є. С. Литвиненко, С. Г. Носач, Ю. В. Біла, Е. А. Попазова) вперше експериментально обґрунтували патогенетичну дію на пошкоджений мозок двоетапної нейропротекції, при якій первинний неспецифічний комплекс препаратів забезпечує функціонування гемато-енцефалічного бар'єру та нейроглії, а вторинне вплив на нейрони проводиться специфічним нейроном, визначеним для конкретного пацієнта вихідним станом біоелектричної активності мозку

Вперше виявлено молекулярний механізм впливу комплексу нейропротекторів в умовах гострої церебральної ішемії, що полягає в здатності модулювати експресію гена раннього реагування *c-fos* та ініціювати програму синтезу адаптаційних білків (HSP і HIF). У дослідженнях *in vitro* та на моделях експериментального ГПМК, ЧМТ, хронічної алкогольної інтоксикації вперше виявлено захисну дію нейротрофічних церебропротекторів, спрямовану на збереження цілісності та життєздатності мітохондрій головного мозку, що зазнали впливу індукторів концентрацій нітропрусиду (натрію та кальцію). Показано енерготропну та мітопротективну дію препаратів, що виражалось у суттєвому збільшенні вмісту інтермедіатів енергетичного метаболізму у тканині головного мозку тварин з ГПМК, ЧМТ та хронічною алкогольною інтоксикацією, а також зменшенні вмісту маркерів окисного пошкодження мітохондрій.

На основі проведених досліджень сформульовано концепцію механізму енерготропної дії нейротрофічних церебропротекторів при ГПМК, ЧМТ, яка полягає у захисті мітохондрій від пошкодження, спровокованого дією цитотоксичних агентів, та збереженні їх функціональної активності. Вважаючи, що даний механізм має загальний характер, захисна дія нейротрофічних церебропротекторів реалізується і при інших захворюваннях головного мозку дегенеративного характеру. Отримані результати дозволяють виділити цереброкурин та кортексин як найбільш ефективні для корекції патологічних процесів у головному мозку при ГПМК, ЧМТ та хронічній алкогольній інтоксикації.

У роботі проводиться дослідження фундаментальної проблеми нейробіології та нейрофармакології – розшифрування ендогенних молекулярно-біологічних механізмів розвитку мітохондріальної дисфункції при церебральній ішемії, а також пошук ефективних шляхів її фармакологічної корекції.

Сукупність отриманих даних має важливе значення для розвитку сучасних уявлень про патогенез розвитку мітохондріальної дисфункції, що лежить в основі патологічних, постішемічних клітинних процесів. Результати роботи є обґрунтуваннями розробки нових підходів до раціональної фармакокорекції мітохондріальної дисфункції при ішемії головного мозку, спрямованої на відновлення молекулярно-біохімічних процесів і морфофункціональних показників нервових клітин. Вперше на підставі комплексних досліджень *in vitro* та при моделюванні церебральної ішемії сформовано системні уявлення про роль мітохондріальної дисфункції у розвитку патобіохімічних, морфофункціональних змін клітин головного мозку.

Встановлено, що моделювання церебральної ішемії та гіпоксії *in vitro* призводило до порушення функціональної активності мітохондрій, інтенсифікації процесів ВРО, зменшення синтезу цитопротективних HSP та HIF-білків, посилювало процеси клітинної загибелі. Встановлено, що продукція енергії в мітохондріях при ішемії залежить від функціонування малат-аспартатного шунта, активацію та контроль якого здійснюють HSP та HIF-білки.

Дослідженнями *in vitro* вперше встановлена здатність тіотриазоліну, мексидолу, «Ангіоліну», тамоксифену, лівіалу, церебралізіну, цереброкуруну, циназепаму виявляти захисну дію, спрямовану на збереження цілісності і життєздатності мітохондрій головного мозку. Вперше на моделях *in vitro* та *in vivo* доведено, що антиоксиданти, модулятори естрогенових та бензодіазепінових рецепторів, нейропептиди індують базисні механізми адаптації, нейропластичності та нейропротекції, спрямовані на модуляцію внутрішньоклітинних молекулярних механізмів і проадаптивних клітин. умовах гострої церебральної ішемії Зокрема, встановлено, що тільки антиоксиданти здатні модулювати *red/oxi*-залежні механізми відкриття мітохондріальної пори та зберігати функціональну активність мітохондрій; а нейропептиди регулюють транскрипційний каскад *c-fos*-HIF-HSP70, а також підвищують експресію факторів ендогенної нейропротекції; модулятори естрогенових рецепторів здатні підвищувати вміст HSP₇₀ та обмежувати прояви оксидативного стресу; модулятори бензодіазепінових рецепторів – модулювати активність бензодіазепінових рецепторів, що входять до структури мітохондріальної пори, тим самим регулювати її відкриття.

Експериментально доведено доцільність включення запропонованих препаратів до схем лікування ішемії головного мозку в гострий період як нову патогенетичну медикоментозну стратегію, спрямовану на усунення негативних наслідків мітохондріальної дисфункції, спричиненої гострою гіпоксією головного мозку.

Вперше обґрунтовано доцільність комбінації тільки антиоксидантів з метаболітотропними амінокислотами (*L*-Лізіній-3-метил-1,2,4-триазоліл-5-тіоацетат – «Ангіолін»). Вперше отримано експериментальне підтвердження ефективності даної комбінації в дослідях *in vitro* і на моделі ішемії головного мозку. Встановлено, що дана комбінація, за всіма досліджуваними параметрами, статистично достовірно перевищує показники тіотриазоліну та мексидолу.

Морфогістохімічними дослідженнями встановлено здатність цереброкуруну та «Ангіоліну» «перемикати» тип морфологічної загибелі з некрозу на апоптоз, що обумовлено їх вираженим впливом на експресію гена раннього реагування *c-fos* та цитопротекторних факторів HSP та HIF, енергетичні процеси у клітині. За даними матеріалами захищено кандидатську дисертацію дцента кафедри Бухтіярової Н.В., доцента кафедри Моргунцової С.А, асистента кафедри Соколик О.П., співробітника кафедри Жернової Г.А.

На кафедрі виконувались роботи з розробки інтраназальних лікарських форм церебропротективної дії, в якій запропоновано теоретичну концепцію комплексного методологічного підходу з використанням інформаційної технології, на базі якої створено рідкі гелі з активними фармацевтичними інгредієнтами пептидної природи. фенілацетил-І-пролінгліцину (Ноопепт) та IL-1Ra (РАІЛ) і, в результаті доклінічних досліджень, показана їх висока специфічна (ноотропна, протиішемічна, нейропротективна) активність і безпека, обґрунтовано їх застосування в терапії захворювань мозку. судинного генезу. Ці дослідження лягли основою доккторської дисертації Бурлаки Б.С.

На кафедрі проводились дослідження в галузі інформаційної фармакології. Розроблено математико-теоретичні основи комплексного підходу до створення

комп'ютерної програми віртуального скринінгу скаведжери NO у ряду похідних ксантину. В результаті фармакологічного скринінгу антиоксидантної активності *in vitro* серед 123 похідних ксантину та квантово-хімічні розрахунки цих структур були сформовані банки та бази даних по структурі та здатності інгібувати NO як основи для комп'ютерної програми комп'ютерного прогнозу.

На підставу комплексного підходу – сукупності теоретичних концепцій, математичних методів, правил, алгоритмів і програм, що їх реалізують, – розроблена і створена нова комп'ютерна програма (на базі мови Пітон) селективного віртуального скринінгу антиоксидантної активності (скаведжерів NO). Застосування нової комп'ютерної програми для прогнозу антиоксидантної активності серед 7 нових похідних ксантину дозволило виявити сполуку гідразид 8-бензиламінотеофілініл-7-оцтової кислоти (С-3), яка в досліджах *in vitro* виявляє властивості скаведжера NO, а також на моделях нітротируючого стресу (DNIC, 250мкМ) призводить до зниження нітротирозину. Введення С-3 у дозі 100 мг/кг тваринам з інфарктом міокарда та гострою робочою гіпоксією призводило до зниження АФГ, КФГ, нітротирозину, до підвищення АТФ, малату і зниження лактату в серці. Введення С-3 у дозі 100 мг/кг тваринам з ГПМК призводило до зниження нітротирозину в мітохондріальній фракції, експресії РНК iNOS, iNOS, активності NOS на тлі підвищення в цитозолі GSH, HSP₇₀ в мітохондріях і цитозолі головного мозку та референтної пам'яті.

Нова комп'ютерна програма прогнозу є високоефективним і селективним інструментом віртуального скринінгу скаведжерів NO в ряду нових синтезованих структурно-подібних азагетекроциклів, що доведено обчислювальним тестуванням і підтверджено експериментальними дослідженнями. Ці дослідження лягли в основу кандидатської дисертації Риженко В.П.

V. ПЕДАГОГІЧНА РОБОТА КОЛЕКТИВУ КАФЕДРИ

Для підвищення якості викладання фармакології спільно з кафедрою фармакології Дніпропетровського медичного інституту було створено спеціальний посібник із систематизації лікарських препаратів та структурного їх подання: Г. Є. Батрак, С. І. Хрустальов, В. І. Ліненко, О. С. Кучерук. "Навчальні таблиці для студентів з систематики курсу фармакології з рецептурою до програмованого навчання", Запоріжжя: 1969, 112с.

Було підготовлено Методичні вказівки з фармакології для студентів 3 курсу лікувального факультету, Запоріжжя: 1969, 34с.; Методичні вказівки для студентів 4 курсу фармацевтичного факультету, Запоріжжя: 1969. 38 с.

При цьому використали досвід створення спільно з професором Г.Є. Батраком та співробітниками книги «Посібник за приватною методикою викладання фармакології». За редакцією професора Батрак Г.Є. Дніпропетровськ: 1959, 260с. Посібник включає: 1. Лекції, 2. Практичні заняття, 3. Приклади екзаменаційних квитків, 4. Вправи з рецептури, 5. Список лікарських препаратів.

У процесі подальшої роботи у співавторстві із професором Г.Є. Батрак та співробітниками кафедри фармакології Дніпропетровського медичного інституту взяли

участь у виданні навчального посібника «Практичні заняття з фармакології» За загальною редакцією Заслуженого діяча науки УРСР професора Г.Є. Наймита. Допущено Головним управлінням навчальних закладів Міністерства охорони здоров'я СРСР як навчальний посібник для студентів медичних інститутів. Перегляд. «Вища школа», Київ, 1972, 200с. Українською мовою.

1980 року доцентом Ліненком В.І. у співавторстві із професором Г.Є. Батраком та завідувачами кафедр фармакології України було видано підручник «Фармакологія» за редакцією Заслуженого діяча науки УРСР професора Г. Є. Наймита. Допущено Головним управлінням навчальних закладів Міністерства охорони здоров'я СРСР як підручник для студентів медичних інститутів. Київ, Головне видавництво «Вища школа», 1980. 456с.

1981 року завідувачем кафедри фармакології Запорізького медичного інституту професором Дунаєвим В.В. були привезені підготовлені ним разом із співробітниками кафедри фармакології Рязанського медичного інституту шість посібників з фармакології, охоплюючи всі факультети: лікувальний, фармацевтичний, видані у 1980 році. Ці посібники були компактними, містили велику кількість матричних та гіпертекстових уявлень та фармакологічної інформації. Курс лекцій, представлених професором Дунаєвим В.В., суттєво розкривав механізми фармакологічної активності лікарських засобів на молекулярному рівні рецепторно-синаптичних структур.

1982 року завідувачем кафедри фармакології професором В.В. Дунаєвим зі співробітниками кафедри (*А. В. Карпенко, В. І. Ліненко, Н. П. Мілонова, Б. А. Самура, С. Ф. Сливко, В. Р. Стець, В. С. Тішкін*) було підготовлено та видано оригінальний навчально-методичний посібник «Методична розробка для студентів Запорізького медичного інституту на практичних заняттях з фармакології».

1993 року за редакцією В. В. Дунаєва та В. С. Тішкіна було видано «Навчально-методичний посібник з фармакотерапії для студентів фармацевтичного факультету». Дане видання стало базовим посібником для публікації «Методичні вказівки до практичних занять з фармакотерапії», Харків, 1998, та «Навчально-методичний посібник до практичних занять з фармакотерапії», Харків, 1998, які широко були апробовані на курсах фармакотерапії. Останнє стало підставою для розробки та випуску «Програма з фармакотерапії для студентів вищих фармацевтичних закладів освіти та фармацевтичних факультетів вищих медичних закладів освіти III-IV рівнів акредитації, Київ, 1999, (Дунаєв В.В.), а також видання підручника для студентів вищих фармацевтичних установ «Фармакотерапія», Харків, 2000, (2 томи) підготовленого колективом авторів (*Б. А. Самура, Л. Т. Мала, А. Д. Візир, В. А. Візир, Ю. Ф. Крилов, В. В. Дунаєв, В. Ф. Чорних, І. В. Кіреєв*). 1991 року професор В. В. Дунаєв був удостоєний Міністерством вищої та середньої освіти Української РСР «За досягнення у навчально-виховній та науково-методичній роботі» першої премії з врученням Диплому.

Ліненко В.І., Дунаєвим В.В., Слівко Е.І., Рижовим А.А. підготовлено варіантний електронний підручник з лікознавства з використанням сучасних комп'ютерних та відеокасетних технологій з додатком дискет та принтерних кольорових видань.

У 2006 році професором Беленічевим І.Ф. та співробітниками (професор Дунаєв В.В., проф. Стець В.Р, доц. Бухтіярова Н.В., доц. Моргунцова С.А.) видано

практикум з фармакології для студентів медичних факультетів. Основними особливостями цього практикуму є представлення компактно-теоретичної орієнтації студента на кожен розділ і тему, практичне орієнтування студента на самостійну роботу з аналізу інформації, що надається, та підготовки власних висновків на основі аналізу фактів.

Кожне табличне зведення препаратів, їх механізмів, властивостей, показань до застосування на основі етіопатогенетичних даних спонукає студента проаналізувати матеріал та зробити обґрунтований висновок. Наступними роки цей практикум неодноразово перероблявся, доповнювався новими відомостями та видавався окремими розділами.

У 2009 році професором Беленічева І.Ф. та співробітниками (професор Дунаєв В.В., проф. Стець В.Р., доц. Бухтіярова Н.В., доц. Моргунцова С.А.) видано практикум з фармакології для студентів фармацевтичних факультетів. У практикумі представлено єдину структуру практичного заняття, зокрема контроль вихідного рівня знань, самостійну роботу студентів, практичну частину та контроль кінцевого рівня знань. У кожному темі заняття включено розділ «анотація», в якому дається короткий опис епідеміології, етіопатогенезу, клініки, основних напрямів та принципів терапії захворювань у варіанті, адаптованому до програмних занять студентів фармацевтичного факультету медико-біологічних дисциплін. Орієнтація провізора у колі проблем, які вирішує лікар при проведенні фармакотерапії, сприяє підвищенню його кваліфікації та якості медикаментозного лікування хворих. У розділі «самостійна робота» викладено навчальні завдання, які потребують інформаційно-пошукової роботи. Розділ «практична частина» передбачає виконання творчих завдань, вирішення ситуаційних завдань, проведення ділових ігор та інші форми роботи, що сприяють розвитку у студентів навичок роботи з літературою, уміння узагальнювати та використовувати отримані знання для вирішення професійних завдань. У комп'ютерній базі даних кафедри створено понад 15 000 тестів з основних розділів фармакології, тексти методичних вказівок, екзаменаційні питання, список екзаменаційних лікарських засобів, включаючи препарати для випускних державних іспитів, синоніми лікарських препаратів, матеріали з теоретичної частини курсу.

Щорічно спільно з клінічними кафедрами у порядку створення наскрізних міждисциплінарних програм переглядаються списки основних лікарських засобів. У порядку виконання навчально-дослідницької роботи студенти беруть активну участь в оптимізації навчального процесу – оновлення навчальних стендів, створення тематичних альбомів із документами комп'ютерної інформації, підготовка бібліографічних оглядів з актуальних проблем фармакології.

З метою підвищення науково - практичної підготовки молодих спеціалістів широко практикується залучення студентів до участі в науково - дослідницькій роботі, а також використовується така форма, як впровадження результатів НДР у навчальний процес шляхом видання проблемних навчально-методичних рекомендацій. 2021 року за редакцією професора Беленічева І.Ф. підготовлений принципово новий підручник з фармакології – «Фармакологія з основами патології», який був затверджений як базовий для медичних ЗВО України. 2022 року за редакцією професора Беленічева І.Ф. підготовлений принципово новий підручник «Побічна дія лікарських засобів», який був затверджений як базовий для медичних ЗВО України.

VI. СКЛАД ПІДРОЗДІЛУ В РІЗНИЙ ЧАС

1. Башкін Ігор Миколайович (1962-2013), доктор медичних наук. Автор 125 наукових праць, 5 авторських свідоцтв. Співавтор підручника з фармакології спорту. Займався розробкою підходів до метаболітотропної фармакорекції ішемії головного мозку.

2. Самура Борис Андрійович (1939 р.н.), доктор фармацевтичних наук, професор, Заслужений діяч науки та техніки України. Підготував понад 100 докторів та кандидатів наук. Автор 900 наукових праць, 467 авторських свідоцтв та патентів, 7 підручників та довідників.

3. Євдокимов Євген Іванович (1963-2012), кандидат медичних наук, доцент. Автор 97 наукових праць. Займався розробкою підходів до метаболітотропної фармакорекції в томи. Працював у галузі науково-методичних підходів до викладання фармакології спорту.

4. Тржецінський Сергій Дмитрович (1953 р.н.), доктор біологічних наук, доцент. Співавтор 1 монографії. Має 88 наукових праць, 5 авторських свідоцтв та патентів, низку навчальних та науково-методичних видань. Працює в галузі дослідження засобів лікування цукрового діабету

5. Карпенко Олександр Васильович (1947 р.н.), кандидат медичних наук, старший викладач, автор 2 монографій, 43 наукових робіт, а також ряду науково-методичних видань. Займався вивченням впливу електромагнітного випромінювання на активність холіноергічних засобів.

6. Тихоновський Олександр Володимирович (1964 р.н.), кандидат медичних наук, доцент, автор 12 наукових праць, низки навчальних та науково-методичних видань. Займається вивченням нейропротективної дії ГАМК-ергічних засобів.

7. Голець Валентина Олександрівна (1964 р.н.), кандидат біологічних наук, доцент. Автор 11 наукових праць та ряду науково-методичних публікацій у співавторстві. Займалася фітофармакологією біофлаваноїдів.

8. Крайдашенко Олег Вікторович (1951 р.н.), доктор медичних наук, професор. Автор 85 наукових праць, 4 патентів та багатьох навчальних та науково-методичних видань.

9. Белай Іван Михайлович (1955 р.н.), доктор медичних наук, професор. Має 845 наукових праць, 15 авторських винаходів і патентів. Автор 77 навчальних та науково-методичних видань. Пріоритет у галузі фітофармакології атеросклерозу.

10. Самура Ірина Борисівна (1962 р.н.), кандидат медичних наук, доцент. Автор 296 наукових праць, зокрема 12 авторських свідоцтв та патентів, 6 підручників та 7 навчальних посібників з грифом МОН України, 3 посібників з грифом МОЗ України. Працює в галузі створення кардіопротективних та антигіпертензивних препаратів на основі похідних ксантину.

11. Рибак Ігор Романович (1961 р.н.), асистент. Має 22 наукових робіт і ряд науково-методичних публікацій. Займався фармако-логією імунітету.

12. Красько Микола Петрович (1969 р.н.), кандидат медичних наук, доцент. Має 132 наукові роботи. Працює в галузі фармакологічної корекції ендотеліальної дисфункції.

13. Ліненко Володимир Іванович (1928-2007), кандидат медичних наук, доцент, автор 3 монографій, 212 наукових праць, 87 авторських винаходів та патентів, керував підготовкою (фрагменти фармакологічної частини) 25 кандидатських та 16 докторських робіт. Співавтор підручника з фармакології (1980), електронного підручника з фармакології та багатьох навчальних та науково-методичних видань.

14. Сливко Світлана Федорівна (1937 р.н.), кандидат медичних наук, доцент. Має 52 наукові роботи та ряд науково-методичних публікацій.

15. Данильченко Марина Миколаївна (1953 р.н.), доктор медичних наук, професор. Має 3 монографії, 272 наукові праці, 27 авторських винаходів та патентів. Працює в галузі фармакотерапії серцево-судинних патологій, над створенням метаболіотропних кардіопротекторів.

16. Фаворитів Володимир Миколайович (1951 р.н.), кандидат фармацевтичних наук, доцент. Має 17 наукових праць, 7 авторських винаходів та патентів. Працює в галузі розробки та створення метаболіотропних кардіопротекторів та актопротекторів.

17. Кечін Ігор Леонідович (1953-2022), доктор медичних наук, доцент. Має 2 монографії, 642 наукові праці, 15 авторських винаходів та патентів. Працював в галузі клінічної фармакології захворювань серцево-судинної системи, над створенням нових блокаторів кальцієвих каналів для інтраназального застосування.

18. Бухтіярова Ніна Вікторівна (1960 р.н.), кандидат медичних наук, доцент. Має 12 монографій, 2 підручники, 54 авторських свідоцтв та патентів України та РФ, 534 наукові статті. Працює в галузі нейропсихотропних засобів. Брала участь у створенні нових лікарських препаратів – Тіоцетаму, Ангіоліну та Гіпертрилу.

19. Павлов Сергій Васильович (1980), доктор біологічних наук, професор. Має 2 монографії, 347 наукових праць. Працює в галузі фармакокорекції мітохондріальної дисфункції при захворюваннях серцево-судинної системи та ЦНС. Брав участь у розробці нового препарату Ангіолн.

20. Сидорова Ірина Володимирівна (1975 р.н.), кандидат медичних наук, асистент. Автор 57 наукових праць. Займається пошуком нейропротекторів серед похідних хіназоліну.

21. Єгоров Артем Анатолійович (1980 р.н.) кандидат медичних наук, доцент. Працює в галузі розробки та створення нейропротективних засобів на основі похідних L-лізину. Автор 53 наукових праць, 1 підручника.

22. Моргунцова Світлана Андріївна (1975 р.н.) кандидат біологічних наук, доцент. Працює у галузі пошуку антиоксидатів - сквезджірів NO серед похідних хіназоліну. Автор 4 підручників та 64 наукових праць.

23. Кучер Тетяна Володимирівна (1978 р.н.), кандидат біологічних наук, асистент. Працює у галузі нейропротекції при алкогольній хворобі. Автор 22 наукових праць.

24. Біла Юлія Володимирівна (1987 р.н.), кандидат біологічних наук, асистент. Вивчає нейропротективні властивості модуляторів HSP70.

25. Литвиненко Олена Семенівна (1968 р.н.), кандидат біологічних наук, асистент. Автор 15 наукових праць. Займається вивченням нейропротективної дії модуляторів системи глутатіону.

26. Соколик Олена Петрівна (1979 р.н.), кандидат медичних наук, асистент. Працює у галузі нейропротекції при алкогольній хворобі. Має 24 наукові праці.

27. Стець Віталій Романович (1938 р.н.), доктор медичних наук, професор. Автор 867 наукових праць, 237 авторських свідоцтв та патентів. Підготував 12 кандидатів наук. Брав участь у розробці препарату «Тіотріазолін».

28. Степанова Надія Володимирівна (1955 р.н.), кандидат медичних наук, доцент. Працює у сфері регуляції еритропоезу. Має 54 наукові роботи.

29. Бессараб Георгій Ігнатович (1952 р.н.), кандидат медичних наук, доцент. Працює у галузі вивчення адаптаційних механізмів при гіпоксії. Автор 42 наукових праць.

30. Морозова Оксана Валентинівна (1972 р.н.), кандидат медичних наук, доцент. Працює в галузі розробки та створення кардіопротективних засобів. Автор 37 наукових праць.

31. Кучковський Олег Миколайович (1970 р.н.), кандидат біологічних наук, старший викладач. Автор 37 наукових праць. Займається пошуком антиоксидатів у ряді нових похідних п'яти- та шестичленних азагетероциклів.

32. Бак Павло Геннадійович (1994), асистент. Автор 7 наукових праць. Займається розробкою засобів кардіопротективної дії на основі 4-аміно-1,2,4-тріазолу.