

**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.

## **НАШ ВЧИТЕЛЬ - ВІКТОР ВОЛОДИМИРОВИЧ ДУНАЄВ**

Беленічев І.Ф., Білай І.М., Крайдашенко О.В., Бухтіярова Н.В., Красько М.П.  
Запорізький державний медичний університет

Кожна людина, яка досягла якихось успіхів у житті зобов'язана цим своєму Вчителю. Якщо ж проаналізувати біографію будь-якого маститого вченого, то ми легко дізнаємося ім'я його Вчителя – тієї людини, яка визначила його творчий шлях і допомогла зробити перші кроки цим нелегким шляхом. Мистецтво бути вченим не з'являється само собою, воно передається від покоління до покоління, від вчителя до учня, від досвідченого наставника – до молодої людини, яка присвятила своє життя Наукі. Завжди хтось повинен посіяти в допитливому юному розумі зерна наукового мислення, ретельно доглядати за ніжними сходами і радіти полям знань і умінь, що рясно колоситься. Для багатьох поколінь учених-фармакологів таким Учителем став Заслужений діяч науки техніки України, доктор медичних наук, професор Віктор Володимирович Дунаєв. Незважаючи на те, що кафедра фармакології та медичної рецептури Запорізького державного медичного інституту існувала досить довго, науково-дослідна робота проводилася тільки в галузі скринінгу 2-3 видів активності та визначення гострої токсичності новостворених синтезованих сполук та потрібна була людина, яка підніме наукову роботу на кафедрі та у ВНЗ на принципово новий рівень. І така людина знайшлась! Віктор Володимирович приїхав до Запоріжжя вже зрілим науковцем, професором, грамотним організатором науки та досвідченим педагогом. І відразу ж за ним потягнулися молоді аспіранти, викладачі, претенденти з різних кафедр лікувального, педіатричного та фармацевтичного факультетів, а також практичні лікарі та провізори, які активно займаються науковою роботою. Віктор Володимирович у силу глибоких знань у галузі фундаментальних медико-біологічних наук допомагав їм у вирішенні наукових завдань як клінічного та медико-фундаментального, так і фармацевтичного спрямування. У цей період ним формується науковий напрямок з розробки оптимальних умов моделювання гіпоксичних станів (дозоване фізичне навантаження, гіпобарична гіпоксія, лігування сонних і хребетних артерій, дрібноосередковий інфаркт міокарда і т.д.), на базі яких здійснюється пошук та розробка нових лікарських засобів та антиоксидантною активністю, розробляються фармакологічні принципи метаболічної корекції ішемічних станів. Віктор Володимирович не лише дав новий розвиток біохімічної школи фармакології, закладеної ще на початку ХХ століття вчителем його вчителя професором В. І. Скворцовим, а й уперше в Україні заклав основи молекулярної фармакології. Під його керівництвом стали проводитися дослідження щодо вивчення ролі білкових факторів ендогенної нейро- та кардіопротекції, здійснюватися підходи до фармакологічної модуляції експресії цих молекул в умовах ішемічної патології. На кафедрі фармакології під керівництвом В.В.Дунаєва у період 1982-2003 рр. здійснювалася постійна та тісна співпраця з клініцистами, що вилилося на практиці до вдосконалення та розробки нових сучасних етіопатогенетичних схем лікування судинної патології. З його приходом у Запорізький медичний університет, тоді ще інститут, студенти стали активно займатися у науковому гуртку з фармакології, стали освоювати не лише ази

цієї науки, а й особливості експерименту, методичні підходи до роботи з лабораторними тваринами, деонтологічні та біоетичні аспекти доклінічних досліджень, та й просто навички годівлі, догляду за тваринами їх маркування, введення препаратів, взяття крові, проведення біохімічних та фізіологічних методик, методи розрахунку доз, гострої токсичності потенційних лікарських препаратів. Важко оцінити роль та участь Віктора Володимировича у становленні наукової фармацевтичної школи та підготовки національних наукових кадрів на фармацевтичному факультеті нашого університету. З його приходом якісно змінився рівень дисертаційних праць. У цей період кафедра фармакології стала за образним висловом ректора ЗДМУ академіка НАН та АМН України А.Д. Візіра «кузницею наукових кадрів». Було виконано експериментально-фармакологічні розділи докторських дисертаційних робіт А.А. Мартиновського, Б.А. Прийменко, Н.І. Романенко, С.М. Гармаша, В.В. Гладишева, О.В. Дуєвої, Є.Г. Берегової, П.П. Печерського, Б.А. Самури, С.І. Коваленко, Л.І. Кучеренко – завідувачів кафедр фармацевтичного профілю як нашого університету, так і інших ВНЗ. Був поставлений на сувору наукову основу фармакологічний скринінг з виявлення більш ніж 20 видів фармакологічної активності новостворених хімічних сполук. За найскромнішими підрахунками було досліджено близько 25 тисяч сполук. З них життя одержали понад 20 медичних препаратів. Проведені фундаментальні дослідження дали можливість розробити новий тип метаболітотропних кардіопротективних засобів, серед яких – оригінальний вітчизняний препарат «Тіотриазолін», а також пікамілон, карнітин, препарати янтарної кислоти. У нашій пам'яті завжди буде присутній образ В.В. Дунаєва – педагога. З перших своїх лекцій Віктор Володимирович вразила нас, тоді студентів 3 курсу, своєю найширшою ерудицією, чіткістю і послідовністю викладу матеріалу, стрункністю логічних викладок при обґрунтуванні патогенезу, красою опису механізмів дії лікарських препаратів, обґрунтованістю їх призначення в схемах фармакотерапії. Ми могли слухати його лекції нескінченно! У створених його зусиллями лабораторіях біохімічної фармакології та фармакологічного скринінгу ми з найбільшим благоговінням слухали нашого Вчителя, який пояснював мету і суть дослідження, інтерпретував отримані результати, а потім починали розуміти як у нашій присутності народжується і обґрунтовується нова фармакологічна мішень або концепція розробки нового лікарського засобу або розшифровується механізм дії нового препарату, який раніше зовсім був незрозумілий не тільки нам, дослідникам-початківцям, але й маститішим вченим. Не було випадку, коли Віктор Володимирович відмовив комусь у консультації, раді. Такого потужного аналітичного мислення нам у житті не довелося зустріти більше ні в кого. Однак, незважаючи на м'якість і інтелігентність, ніби з далекого, забутого 19 століття, при необхідності Віктор Володимирович міг бути і досить принциповим, вимогливим, непримиренним, якщо це стосувалося професійної недбалості, необов'язковості. Він не терпів ледарів, балакунів і розгильдяїв, не виносив поверхневого ставлення до науки. Але при цьому ніколи не дозволяв собі підвищити голос або, не дай Боже, образити людину. Найбільшим покаранням для нас було його докірливе мовчання та сумний погляд його розумних очей. Це змушувало нас завжди готуватися до занять, експериментів та особливо мобілізуватись при доповіді йому результатів наукових досліджень.

У ті далекі 80-ті роки багато студентів хотіли стати вченими у галузі фундаментальної медицини, займатися фармакологією. У цьому безперечна заслуга Віктора Володимировича, його величезний педагогічний досвід та любов до фармакології. З його ініціативи на кафедрі проводили вікторини, конкурси на найкраще знання фармакології та інших наук, змагання на кращу доповідь, додаткові лекції на теми, обрані самими студентами, та багато інших цікавих речей. На кафедрі було багато молодих викладачів. Віктор Володимирович буквально оточив себе молоддю, і, що нам дуже імпонувало і змушувало нас ще відповідальніше ставитися до своєї справи, – всіляко нам довіряв. Починаючи з вибору теми дисертації, методів дослідження, планування етапів роботи і до висновків, ми виявляли повну самостійність, але при цьому знали, що науковий керівник у будь-який момент прийде до нас на допомогу і не тільки словом, а й ділом. Напевно, тому ми – його учні вчасно захистили свої дисертації, зберегли вірність науковим ідеалом молодості та продовжуємо справу Віктора Володимировича у медицині, педагогіці та науці.

Науково-практичну конференцію «Фундаментальні та клінічні аспекти фармакології» ми проводимо не дарма. Це привід ще раз згадати свого дорогого Вчителя, вклонитися його таланту, милосердю та працьовитості, порадіти за те, що можеш продовжити їхню справу. А пам'ять про Вчителя житиме, доки живемо і пам'ятаємо ми і продовжуємо його справу.

**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 бив 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 інш. 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 хіміко-фармацевтическую лабораторію медичного факультета Московського університету. Заведуючий кафедрой медичної хімії (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 високоефективних 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 азаетероциклів 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 $\alpha$ - 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 $\alpha$* ), 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 перейменованій 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 І 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 Беленічев І.Ф.
2021			Кафедра фармакології та медичної рецептури з курсом нормальної фізіології	Зав. кафедри – професор Беленічев І.Ф.

### III. 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.С.; 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, галогенксантини, 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 загально програмами.

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, кардіопротективів. 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 ацетилених похідних ксантину і потім фактичної активності виявленої в експерименті на тваринах показало повний збіг за дослідженими видами активності: аналептичної, нейролептичної, 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 нейролептичної 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 нейролептичною, аналептичною, гіпотензивною, діуретичною, спазмолітичною або бронхолітичною активністю.

Проведено повне доклінічне дослідження двох сполук:

а) гідрохлорид 7- $\beta$ -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-( $\alpha$ -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, N-холінолітичну, 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  $\alpha$ -(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(3Н)-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, нікотинаденіндіуклеотид, 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  $\alpha$ -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 ацетилпохідні 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 оксазолксантинів (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 ацилгідрозиду та гідрозиду.

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-глуторат, сукцинат*) найбільший кардіопротективний ефект має малат, який визначає підвищення скоротливості та ККД серця зі стабілізацією мембран кардіоцитів.



Екзогенні амінокислоти – глутамат, 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 глутамінової 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 (*ізонтин*), 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  $\alpha$ -гліцерофосфату – 142,4; малата калію – 141,1; глюкозо-6-фосфату – 139,6;  $\alpha$ -кетоглутарату – 125,3. Відомо, що  $\alpha$ -гліцерофосфат і глюкозо-6-фосфат легко реалізуються пентозо-фосфатним циклом як субстрати окислення, малат,  $\alpha$ -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 ендогенного 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 ( $\alpha$ -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,  $\alpha$ -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 амінокислотно-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 відповідальні 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, пікамілону, 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 дефосфорилування 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 цитратних 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 Na 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 оксибутират. 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 досліджах *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 сукцинату, 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 виявлялося 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-рузних 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-ліпопротеїнемічний ефект мав карнітину хлорид. Пікамилон значніше за інші синтетичні аналоги природних сполук активував антиоксидантну систему.

Настої лікарських зборів «Белафіт» (буряк звичайний, кукурузні 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 електрокардіографації (Т-індекс,  $\Sigma ST$ ) відзначалося при використанні «Бетафіту» 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, підтвержені 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 ЛД<sub>50</sub> при пероральному введенні щурам становить 31200±680 мг/кг (ЛД<sub>50</sub> 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 тіотриазоліном – 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<sup>+</sup>-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 настрої.

Внаслідок блокади натрієвих каналів і вираженого впливу на ГАМК-систему, виявляє анагетичні властивості, анксиолітичну (*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 протиішемні, 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 досліджах 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 яку 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 нітрозуючого стресу в ішемізованому головному мозку (*зниження рівня нітротирозину*) і підвищував експресію агентів ендогенної нейропротекції – білків теплового шоку (HSP<sub>70</sub>) 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*). ЛД<sub>50</sub> 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 досліджах 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 ЕД<sub>50</sub> «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  $\beta$ -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 (HSP<sub>70</sub> і HSP<sub>72</sub>) і фактора індукваного 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 виражалося 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, церебролізину, цереброкуруину, 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 індукують 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 HSP<sub>70</sub> 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-Лізін*-3-метил-1,2,4-триазоліл-5-тіоацетат – «Ангіолін»). Вперше отримано експериментальне підтвердження ефективності даної комбінації в досліджах *in vitro* і на моделі ішемії головного мозку. Встановлено, що дана комбінація, за всіма досліджуваними параметрами, статистично достовірно перевищує показники тіотриазоліну та мексидолу.

Морфогістоімунохімічними дослідженнями встановлено здатність цереброкуруину 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-пролілгліцину (Ноопепт) та ІІ-1Ra (РАІІ) 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 нітротирозинного 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, HSP<sub>70</sub> 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. Батраком 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 - сквезджирів 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.

## **НООТРОПНІ ЕФЕКТИ ІНТРАНАЗАЛЬНОГО ВВЕДЕННЯ ІL-1b АНТАГОНІСТА (РАІЛ) ПІСЛЯ МОДЕЛЮВАННЯ ОНМК**

Алієва О.Г., Бурлака Б.С., Супрун Е.В., Бурмистрова Л.М.

Запорізький державний медичний університет

Харківська медична академія післядипломної освіти

КЗ "Запорізький медичний фаховий коледж" ЗОР

**Метою цього дослідження** було оцінити вплив інтраназальної лікарської форми ІL-1b антагоніста (РАІЛ) (розробленої доц. Бурлака Б.С.) на формування когнітивного дефіциту щурів з експериментальним порушенням мозкового кровообігу (ОНМК)

**Матеріали та методи.** У білих безпородних щурів (170-190 г) після двосторонньої оклюзії сонних артерій та моделювання гострого порушення мозкового кровообігу (ГПМК) досліджували пам'ять за допомогою радіального лабіринту LE760 (AgnTho's, Sweden). Тварини контрольної групи одержували інтраназально-фізіологічний розчин. Тварини дослідних груп, які отримували протягом 18 діб інтраназально РАІЛ (1,0 мг/кг). Навчання проводили на 18-ту добу після операції. Оцінювали референтну пам'ять, а також робочу пам'ять та кількість помилок робочої пам'яті. Захоплення та запис зображення проводилося за допомогою кольорової відеокамери SSC-DC378P (Sony, Japan). Аналіз відео файлів проводився за допомогою програмного забезпечення Smartv 3.0 (HarvardApparatus, USA).

**Результати** Моделювання ГПМК призводило до достовірного зниження загальної активності тварин в умовах знайомого середовища лабіринту, зниження пройденої відстані, що свідчило про придушення здатності до навчання тварин. Моделювання ГПМК також достовірно збільшувало кількість помилок референтної пам'яті та помилок робочої пам'яті, що свідчило про значні когнітивні розлади. Введення інтраназально РАІЛа призводило до зменшення когнітивного дефіциту. Так, загальна активність та пройдена відстань і у тварин цієї групи не мало достовірних відмінностей з групою інтакту, проте було достовірно вищою, ніж у групі ГПМК (контроль), кількість помилок робочої та референтної пам'яті достовірно знижувалася порівняно з групою контролю.

**Висновки** Інтраназальне введення ІL-1b антагоніста РАІЛу у гострий період ОНМК гальмує формування когнітивного дефіциту у експериментальних тварин

## **THE NEUROPROTECTIVE EFFECT OF (S)-2,6-DIAMINOHEXANE ACID 3-METHYL-1,2,4-TRIAZOLILE-5-TYOACETATE (ANGIOLIN) IN DEPRIVATION OF THE SYSTEM'S LEVEL OF RESTORED GLUTATHIONE IN VITRO**

Belenichev I.F., Kucherenko L.I., Gorchakova N.A, Bukityarova N.V., Varvanskyi P.A.

Zaporizhzhia state medical university

Bogomolets National Medical University, Kyiv

Zaporizhzhia Regional Council Municipal Institution "Zaporizhsky Medical College"

**The aim of the research:** to determine the value of the heat shock protein HSP<sub>70</sub> in the implementation of the mechanism of neuroprotective actions of substance with neuroprotection, endothelioprotection, antioxidant activity – (S)-2,6-diaminogexane acid 3-methyl-1,2,4-triasolile-



5-tyoacetate. The objective of this study was to estimate the influence of glutathione on the expression of HSP<sub>70</sub>, the activity of the thiol-disulfide system of neurons and mitochondria development of neuronal apoptosis in vitro, with a deficit of restored glutathione.

**Methods:** neurons of cortex isolated extemporale from the brain of a week-long white outbred rats. Deficit of glutathione caused by the introduction into suspension of neurons of D,L-butionin-S.R-sulfoxime (BSO,500 мкМ). The agent was selected on ability to influence the intracellular synthesis of glutathione. Apoptotic modified neurons identified by painting of the etodium bromide, the expression of HSP<sub>70</sub> was determined by method of immunoblotting. In the mitochondria and citosole determined the content of restored glutathione, markers of oxidative modification of proteins. Also determined the charge of the mitochondrial membrane and level of opening of the mitochondrial permeability transition pore.

**Results:** it was determined that the introduction of the incubation environment (S)-2,6-diaminogexane acid 3-methyl-1,2,4-triasolile-5-tyoacetate (10 мкМ) has resulted in the decrease of intensity of oxidative stress (reduction of aldehyde-phenyl-hydrazones, ketone-phenyl-hydrazones, nitrotyrosine, increase in the Mt-SOD ); and also restoration of thiol-disulfide balance (increase the concentration of restored glutathione and decrease its oxidized form; and increase the activity of enzymes of thiol-disulfide system – GPR and GR, improvement the level of mitochondrial metabolism and activity of the mitochondrial Mt-SOD and inhibition the opening of mitochondrial permeability transition pore and conservation of the charge of mitochondria. Also there has been the expression of HSP<sub>70</sub> and regulation of level of opening of the mitochondrial permeability transition pore. **Conclusion:** neuroprotective action of (S)-2,6-diaminogexane acid 3-methyl-1,2,4-triasolile-5-tyoacetate is due to its direct antioxidant effect and expression of HSP<sub>70</sub>. (S)-2,6-diaminogexane acid 3-methyl-1,2,4-triasolile-5-tyoacetate indirectly through HSP<sub>70</sub> stabilizes oxidative damaged of macromolecules, prevents the opening of mitochondrial permeability transition pore, thereby showing the direct antiapoptotic action.

## **ВПЛИВ НОВОГО В-АДРЕНОБЛОКАТОРА З NO-МОДУЛЮЮЧИМ ЕФЕКТОМ «ГІПЕРТРИЛ» НА ФОРМУВАННЯ ДИСФУНКЦІЇ МІТОХОНДРІЙ У МІОКАРДІ SHR**

Беленічев І.Ф., Кучеренко Л.І., Гончаров А.В., Горчакова Н.О., Борисова В.Д.

Запорізький державний медичний університет

Національний медичний університет ім. О.Богомольця, Київ

КЗ "Запорізький медичний фаховий коледж" ЗОР

**Вступ.** Нашими дослідженнями вивчені кардіопротективні властивості нового кардіоселективного блокатора з NO- модулюючим ефектом "Гіпертрил", але механізми, через які він реалізують свої ефекти, до кінця не вивчені

**Метою цього дослідження** було оцінити вплив нового оригінального в-адреноблокатора з NO-модулюючим ефектом таблеток «Гіпертрил» (розробка НВО «Фарматрон») на порушення енергетичного метаболізму мокарда та стан мітохондрій SHR (спонтанно гіпертензивні щури).

**Матеріали та методи** В міокарды (8-місячних) SHR, які отримували протягом 30 діб внутрішньошлунково таблетки «Гіпертрил» (20 мг/кг на добу в перерахунку на діючу речовину) визначали у вміст АТФ, інтермедіатів циклу Кребса, активність мітохондріофокрена мх-КФК), швидкість відкриття мітохондріальної пори, вміст bcl-2-протеїну та нітротирозину.

**Результати** Курсове призначення SHR таблеток «Гіпертрил» призводило до достовірного зниження артеріального тиску на 20%, а також маркера нітрозуючого стресу – нітротирозину в мітохондріях міокарду. Гіпертрил зменшував пошкодження мітохондрій (зниження швидкості відкриття циклоспорин\_А-залежної пори) і приводив до збільшення продукції АТФ в реакціях циклу Кребса на трикарбоновій і дикарбоновій ділянках (підвищення рівня ізоцитрату і малату), а також нормалізував транспорт енергії (активність мітохондріальної креатинфосфокінази). Гіпертрил підвищував рівень антиапоптичного білка bcl-2- в мітохондріях міокарду. Референс-препарат Метопролол конкурував з Гіпертрилом щодо антигіпертензивної дії (зниження АТ на 16%) на тлі відсутності мітопротективного ефекту.

**Висновок** Гіпертрил на тлі зниження АТ у SHR виявляє мітопротективні властивості, перериваючи NO-залежні механізми пошкодження мітохондрій.

## АНТИОКСИДАТНІ МЕХАНІЗМИ НЕЙРОПРОТЕКТИВНОЇ ДІЇ HSP70

Бсленічев І.Ф., Павлов С.В., Бухтіярова Н.В., Алієва О.Г., Доценко Є.С.

Запорізький державний медичний університет.

КЗ "Запорізький медичний фаховий коледж" ЗОР

**Вступ.** На сьогоднішній день добре відомі нейропротекторні властивості білків класу Hsp70, але механізми, через які вони реалізують свої ефекти, до кінця не вивчені.

**Метою нашого дослідження** було визначити роль Hsp70 у підтримці оптимального антиоксидантного захисту в нейронах кори головного мозку щурів в умовах церебральної ішемії.

**Матеріали та методи.** Відтворення нейродеструкції *in vitro* проводили шляхом внесення в нейрональну суспензію токсичних доз глутамата 100 мкмоль/л (моделювання глутаматної ексайтотоксичності), 1-хлор-2,4-динітробензену (CDNB) 80 мкмоль/л (депривація системного рівня глутатіону). Стан тіол-дисульфідної системи головного мозку оцінювали за вмістом відновленого глутатіону та окисненого глутатіону флуориметрично з орто-фталевим ангідридом на флуориметрі Quantech. Рівень вільних SH-груп, активність глутатіонредуктази, глутатіонпероксидази та глутатіонтрансферази вимірювали спектрофотометрично на спектрофотометрі Libra S 32 PC. Рівень Hsp70 визначали методом твердофазного імуноферментного аналізу(ELISA) на повноплашковому імуноферментному аналізаторі (SIRIO S, Італія).

**Отримані результати.** У досліджах *in vitro* при введенні CDNB у нейронах, спостерігалось виснаження цитозольної та мітохондріальної пулів GSH, значне підвищення АФК та зниження Hsp70, та зниження життєдіяльності клітин. Введення Hsp 70 у нейрони, преінкубовані з CDNB, призводило до збільшення рівня GSH, зниження АФК. У досліджах

in vivo в умовах гострої церебральної ішемії в нейронах кори головного мозку щурів, хоч і спостерігалось стрімке зниження рівня глутатіону, експресія HSP70 збільшувалася. Збільшення рівня Hsp70 призводило до нормалізації глутатіонової ланки тіол-дисульфідної системи та підвищення стійкості клітин до ішемії. Введення екзогенного Hsp70 призводило до збільшення функціональної активності глутатіонової системи в нейронах кори ішемізованого головного мозку щурів.

**Висновки.** Hsp70, білки з яскраво вираженими нейропротекторними властивостями, в умовах ішемії мобілізують антиоксидантні ресурси в нейронах, зокрема збільшують рівень цитозольного і мітохондріального глутатіону, який перешкоджає розвитку оксидативного стресу.

## **ПІДХОДИ ДО ПІДВИЩЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ЛЕКЦІЙНИХ ЗАНЯТЬ НА КАФЕДРАХ МЕДИКО-БІОЛОГІЧНОГО ПРОФІЛЮ**

Беленічев І.Ф., Павлов С.В., Бухтіярова Н.В., Єгоров А.А., Морозова О.В., Бесараб Г.І.,  
Кучковський О.М., Риженко В.П.

Запорізький державний медичний університет

З метою активізації навчально-пізнавальної діяльності студентів при вивченні фармакології, патофізіології, нормальної фізіології, патанатомії, біохімії, гістології та анатомії (дисциплін, що входять в КРОК-1) є вкрай необхідним широке використання як дидактичних, так і організаційно-управлінських засобів, широке використання якими подається як активне навчання. Перехід на активне навчання є важливим пусковим механізмом в підвищенні якісної успішності студентів медичних факультетів в подоланні не тільки бар'єрів КРОК, але і більш глибокому розумінню дисципліни. Таке навчання будується на основі використання активних методів і технологій в процесі проведення занять. Технологія інтерактивного навчання на лекції являє собою особливу організацію навчального процесу, при якій неможливо неучасть студента в засвоєнні нового матеріалу на лекції. Переваги проведення інтерактивної лекції, перш за все це цілеспрямована активізація мислення, коли студент змушений бути активним незалежно від його бажання, більш тривала активність протягом усієї лекції, творче вироблення рішень, підвищена ступінь мотивації студента, навчання будується за допомогою прямих і зворотних зв'язків. Для оцінки ступеня засвоєння розглянутого на лекції матеріалу нами розроблені наступні підходи: в кінці кожного блоку інформації, до уваги студентів на презентації представляється ситуаційна задача за темою з варіантами відповідей. Під час відповідей на дошці висвічуються, у вигляді діаграм відсотки зазначеного кожного варіанта відповідей. Потім змінюється колір діаграми правильної відповіді. Це дає можливість не тільки студенту краще засвоїти матеріал і запам'ятати правильну відповідь, але і викладачеві об'єктивно оцінити ККД лекційного матеріалу. Нами в кожній лекції планується використовувати якірні тестові завдання з КРОК та завдання з іспиту з основ медицини в обсязі 5-7, рівномірно їх розподіляючи за суброзділами лекції. Наприкінці лекції студентам можна запропонувати відповісти на питання з відображенням на моніторі відсотків відповідей на такі питання: «легко засвоюється матеріал», «погано засвоюється матеріал»,

«інформативність презентації», «неінформативність презентації», «добра подача матеріалу», «погана подача матеріалу». Отриманий зворотний зв'язок «студент – викладач» досить об'єктивний в силу свіжості вражень і анонімності, але іноді присутні елементи суб'єктивної оцінки в силу емоційної складової (втома, дратівливість, втомлююча манера викладення матеріалу).

Подібна активізація навчального процесу, на наш погляд, дає наступні переваги:

1) Для студентів – інтерактивно тестуючись і, дивлячись, не тільки правильну відповідь, але і кількість кожної неправильної, вони краще і на більш тривалий період запам'ятовують лекційний матеріал, а також на прикладі кількості неправильних відповідей розуміють що вони засвоїли, а що ні. Те, як викладач оцінює їх роботу, дозволяє зрозуміти, що вони зрозуміли, а що ні за новою темою;

- для викладачів – зворотний зв'язок зі студентами дозволяє поліпшити лекцію, зробити її більш зрозумілою. Крім того, досвідченому викладачеві легше виявити слабкі місця при підготовці до КРОК та ЄДКІ, а також оцінити підготовку на попередніх кафедрах і виявити тонкі ланки порушення наступності. А також зрозуміти який аспект нового матеріалу вимагає посиленої уваги.

- Для освітнього процесу – виникнення взаємодії – коли викладач не тільки аналізує діяльність студентів, а й змінює свою діяльність відповідно до зроблених висновків, а потім і студенти починають вести себе по-іншому, не бажаючи бути пасивними слухачами, що, у цілому, прискорює і покращує освітній процес. У процесі інтерактивної лекції студенти придуть до думки, що з лектором можна спілкуватися і задавати питання, а також отримати питання і від нього, а також що лекційний матеріал буде викладатися з урахуванням і їх вимог і малозрозумілі аспекти матеріалу будуть більш детально пояснюватися лектором. Крім цього, на майбутнє, з урахуванням можливості техніки, ми плануємо і розширення самостійної, творчої участі студента в лекції, наприклад по фармакології. А саме, введення проблемної лекції, коли новий матеріал засвоюється при створенні інтелектуальної складності. Наприклад, в презентації лекції відсутня якась ланка механізму ЛЗ, але з урахуванням базових знань з фізіології і біохімії студенти з місця заповнюють цю прогалину. Також доцільно проводити лекції з розбором проблемної ситуації (визначити вибір препарату, механізм дії або побічний ефект). Студенти аналізують і обговорюють її всією аудиторією, а потім пишуть на планшетах своє рішення з відображенням на моніторі. Лекція візуалізація, коли студенти (вибірково або за бажанням) після виступу лектора малюють на планшеті з відображенням на моніторі своє розуміння механізмів дії ЛЗ та показання до застосування, побічні реакції і т.п. у вигляді схем і малюнків. Вважаємо за необхідне обов'язкове відвідування лекцій з кінцевим контролем конспектування матеріалу.

## **ЗАСТОСУВАННЯ НОВИХ ОРГАНІЗАЦІЙНО-УПРАВЛІНСЬКИХ ІННОВАЦІЙ ПРИ ПРОВЕДЕННІ ВНЕАУДИТОРНОЇ ЧАСТИНИ САМОСТІЙНОЇ РОБОТИ ТА ОПТИМІЗАЦІЇ МОЛОДІЖНОЇ НАУКИ**

Беленічев І.Ф., Павлов С.В., Ядловський О.Є., Бухтіярова Н.В., Риженко В.П., Робота Д.С.

Запорізький державний медичний університет

ДУ «Інститут фармакології та токсикології АМН України»

У ЗДМУ постійно приділяють увагу позааудиторній частині самостійної роботи іноземних студентів. Саме НДРС розглядають як обов'язкову частину навчального процесу, відзначають її незамінність у формуванні деяких знань, умінь, навичок та особистісних якостей майбутнього лікаря та провізора. Для організаційно та методично організації даного процесу у ЗДМУ було створено Координаційну Раду з наукової роботи студентів. Завдання Координаційної Ради ЗДМУ: розвиток студентських та молодіжних наукових комунікацій у ЗДМУ та за його межами; діагностика та розвиток наукового потенціалу студентів та молодих вчених; формування мотивації у студентів та молодих вчених до більш поглибленого та творчого освоєння навчального матеріалу через долю у науково-дослідній роботі; впровадження у практику наукової, лікувальної, методичної та освітньої діяльності Університету результатів наукової творчості студентів. НДРС іноземних студентів в умовах ЗДМУ є їх навчанням науково-дослідної діяльності, формування у них навичок пошуку, обробки та використання наукової інформації, тому важливу роль у її організації відіграє викладач, головною метою якого є управління науково-пізнавальною діяльністю учня. У процесі викладання своєї дисципліни – теоретичної, медико-біологічної, клінічної, фармацевтичної чи стоматологічної, виступаючи в ролі наукового консультанта чи керівника, викладач повинен не лише надати допомогу у виборі теми дослідження, формулюванні цілей, завдань та висновків, а й дати іноземному студенту конкретні рекомендації щодо організації його самостійної дослідницької діяльності: допомогти визначитися у виборі методів досягнення цілей дослідження; намітити шляхи пошуку літературних джерел у науковій бібліотеці та в мережі Інтернет; провести підготовчу роботу, спрямовану зняття труднощів, що з обробкою інформації; розставити методично значущі акценти у роботі з інформацією (її збиранні, оцінці та обробці); познайомити та сформувані навички використання основних способів обробки інформації; роз'яснити вимоги до написання наукової статті та підготовки виступу на конференції. Також викладач допомагає освоїти навички проведення наукового експерименту, роботу на науковому устаткуванні, роботу з експериментальними тваринами, набір клінічного матеріалу. На відміну від навчальної діяльності, НДРС належить до основних видів самостійної, позанавчальної роботи студентів, тому важливими умовами її реалізації є правильно сформована система мотивації та організація конструктивного, комфортного для всіх учасників процесу комунікативної взаємодії. У роботі з іноземними студентами головна роль у вирішенні цього питання також належить викладачеві, який при визначенні теми та доборі наукового матеріалу орієнтується на інтереси та потреби учня. На кожній кафедрі ЗДМУ є відповідальний за НДРС та студентський науковий гурток, який спільно із завідувачем кафедри організовує та координує цей вид діяльності. Координаційна Рада

організовує та проводить підсумкові науково-практичні конференції студентів, конкурси на кращі наукові роботи серед студентів ЗДМУ, проводить наукові семінари за науковими напрямками: гуманітарні, біоетичні, правові та економічні аспекти медицини та фармації, неврологія, психіатрія, офтальмологія, клінічна лабораторна діагностика, стоматологія, розробка, створення та стандартизація лікарських засобів.

Також Координаційна Рада сприяє участі кращих наукових робіт іноземних студентів ЗДМУ у всеукраїнських та міжнародних конференціях, симпозіумах, з'їздах та допомагає у публікації тез виступів та наукових статей. Ректорат та координаційна рада надає науково-організаційну та методичну допомогу при проведенні експериментальних та клінічних досліджень студентами. Студенти проводять фрагменти НДРС в Університетській клініці та в Навчально-науковому медико-лабораторному центрі. У НДРС бере участь 100% іноземних студентів, а 37,6% із них, відзначені дипломами, грамотами за активну участь у науковій роботі. Для цього Ректоратом закуповуються реактиви, нове обладнання, лабораторні тварини.

**Результатом** такої роботи стала активна участь іноземних студентів НДРС. Тільки за останній навчальний рік 2021-22 були нагороджені за активну участь у наукових дослідженнях 11 студентів.

## **ВИКЛАДАННЯ КЛІНІЧНОЇ ФАРМАЦІЇ З ВИКОРИСТАННЯМ ДИСТАНЦІЙНИХ ФОРМ НАВЧАННЯ**

Білай І.М., Білай А.І.

Запорізький державний медичний університет

Кафедра клінічної фармації, фармакотерапії, фармакогнозії та фармацевтичної хімії

**Вступ.** Збереження якості освітнього процесу, зокрема в медицині та фармації мало істотне значення в період епідемії COVID-19 та військового стану.

Тому навчальні заклади України змушені перейти на дистанційне навчання студентів, фармацевтів-інтернів та слухачів курсів підвищення кваліфікації фармації.

Професійно-орієнтоване навчання ґрунтується на якісному навчанні, яке базується на сприятливих умовах формування професійних навичок курсантів на передатестаційних циклах навчання та спеціалізації по клінічній фармації.

**Мета дослідження** – визначити особливості викладання клінічної фармації з використанням дистанційних форм навчання.

**Отримані результати.** Основними формами навчання пов'язаними із сучасними інформаційно-освітніми процесами були використанні наступні: електронні ресурси кафедри з клінічної фармації, онлайн курси на платформі edX, встановленої на основі Azure як хмарних сервісів, додатків MS Teams та Forms програми Office 365, а також технології Skype.

Об'єднання електронних ресурсів з клінічної фармації та інформаційних технологій ґрунтується на інформаційному освітньому об'єкті кафедри, який складається з таких структурних розділів, як тексти інформацій по лекціям, практичним та семінарським заняттям, тестові завдання, презентації лекцій, що реалізуються за допомогою комп'ютера.

Алгоритм проведення практичних та семінарських занять із слухачами курсів підвищення кваліфікації фармацевтів із використанням ресурсів Office 365 здійснювався по технологічній карті на 2 навчальні години підключення. Після організаційної частини та обговорення розділів технологічної карти курсанти виконують під контролем викладача завдання, наведені в навчально-методичному посібнику. Під час заняття викладач демонструє презентацію з похвилинним супроводом роботи слухачів курсів, що вказує на розділи роботи з урахування 6 етапів по 13 хвилин.

**Висновки.** Таким чином, постійне вдосконалення післядипломної освіти з клінічної фармації покращує та оптимізує професійні навички фармацевтів навіть при проходженні навчання під час виконання професійної діяльності.

## **КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ КВЕРТИНУ ПРИ СЕЧОКАМ'ЯНІЙ ХВОРОБІ, АСОЦІЙОВАНИЙ З МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ**

Білай С.І., Білай І.М.

Запорізький державний медичний університет  
Кафедра урології

**Вступ.** Сечокам'яна хвороба (СКХ) – одна із найбільш розповсюджених захворювань в Україні, виявляючись часто у осіб працездатного віку. Водночас це захворювання, пов'язане з порушенням обміну речовин, тому важливим процесом, який з'єднує СКХ з метаболічним синдромом (МС) є двонаправленість метаболічних реакцій.

**Метою дослідження** є вивчення клініко-фармакологічних ефектів квертину у хворих на СКХ, асоційовану з МС.

**Матеріали та методи.** Дослідження було проведено на трьох групах хворих. I група (контрольна) – пацієнти на СКХ, які приймали традиційну терапію. II група (порівняння) – хворі на СКХ та МС, яким призначалася традиційна терапія та лікарські засоби, які корегують метаболічні порушення. III група (основна) – пацієнти на СКХ та МС, яким призначалася базисна терапія та квертин. В якості біохімічних матеріалів використовували показники, які характеризували функціональний стан нирок, стан пуринового, ліпідного, вуглеводного, електролітного обміну, процесів кристалізації та екскреції каменеутворюючих сполук, процесів перекисного окиснення ліпідів та білків у хворих.

**Отримані результати.** Алгоритм загальної метафілактики у хворих на СКХ та МС включав профілактичні заходи. При проведенні алгоритму специфічної метафілактики з метою хемолізу та профілактики каменеутворення рекомендувалося диференційоване застосування уриколітичних та урикостатичних засобів, лікарських препаратів, які покращують метаболічні порушення. Для проведення системної метафілактики був запропонований біофлавоноїдний засіб квертин, який значно покращував ефективність та безпечність базисної терапії. Включення квертину у системну профілактику обґрунтовувалося тим, що у процесі дослідження хворих на УН, асоційованого з МС були виявлені фармакодинамічні ефекти, направлені на метафілактику УН. Квертин суттєво покращував функціональний стан та гемодинаміку нирок, пуриновий, ліпідний,

вуглеводний обмін, володів антиоксидантною дією, гальмував процеси каменеутворення та активував інгібітори кристалізації.

**Висновки.** Квертин на тлі базисної терапії у хворих на СКХ та МС значно покращував фармакодинамічні ефекти, які характеризували традиційну терапію та лікарські засоби, що впливають на метаболічні процеси.

## **АНАЛЬГЕТИЧНА ТА ПРОТИЗАПАЛЬНА АКТИВНІСТЬ НОВИХ ПОХІДНИХ ІМІДАЗО[1,2-А]АЗЕПІНІВ**

Бобкова Л.С., Демченко А.М., Козир В.А., Суворова З.С., Лук'янчук В.Д., Ядловський О.Є.  
ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», м. Київ.

**Вступ.** Патології/патологічні стани, що супроводжуються болем та запаленням є одними з найбільш розповсюджених і часто призводять до втрати працездатності, інвалідизації, погіршенню якості життя та значним економічним втратам. На сьогодні немає анальгетика та/або протизапального препарату, який би оптимально задовільняв вимогам клініки, тому пошук та розробка нових нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ), які за своєю ефективністю та/чи безпекою переважають існуючі аналоги, важливий та актуальний. У цьому плані цікаві похідні імідазо-азепінів.

**Мета.** Метою дослідження було пошук та визначення хімічних рядів серед імідазо[1,2-а]азепінів, перспективних для пошуку нових НПЗЗ та скринінг сполук з антиексудативною та антиноцицептивною активністю.

**Матеріали та методи.** Для визначення перспективних рядів, проведено прогноз взаємодії похідних імідазо[1,2-а]азепінів з відповідними мішенями (COX-2, LOX-5), з використанням методів QSAR та докінгу. Антиноцицептивна та антиексудативна активність оцінювалась на моделях вісцерального болю оцтової кислоти «корчі» та карагеніновий набряк.

**Результати.** За допомогою методів QSAR та докінгу виділено перспективні похідні тетрагідро-3Н-імідазо[1,2-а]азепіну та 3Н-імідазо[1,2-а]азепін-1-ій броміду та розроблено методи їх синтезу. Найбільш виражена антиноцицептивна дія була показана для похідних 2,5,6,7,8,9-гексагідро-3Н-імідазо[1,2-а]азепін-1-іум бромідів які не поступались/переважали за активністю референтний препарат кеторолак. Антиексудативну дію виявлено для похідних тетрагідро-3Н-імідазо[1,2-а]азепін-1-іум бромідів, які переважали за активністю диклофенак натрію. Активність сполук була обумовлена наявністю метилового, етилового або етокси замісника у базовій структурі. Найбільш перспективною була сполука 2614, яка виявляла антиексудативну (-84,68%) та антиноцицептивну (-39,04%) активність, переважаючи референтні препарати.

**Висновки.** Похідні тетрагідро-3Н-імідазо[1,2-а]азепіну та 3Н-імідазо[1,2-а]азепін-1-ій броміду перспективні для пошуку нових НПЗЗ.



## **INTERNATIONAL HARMONIZATION OF NOMENCLATURE AND DIAGNOSTIC CRITERIA: MODERN PROBLEMS AND TASKS**

<sup>1</sup>Bondarenko L.B., <sup>2</sup>Serhiichuk N.M., <sup>2</sup>Kalachinskaya M.M.

<sup>1</sup>State Institution "Institute of Pharmacology and Toxicology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Toxicology Department,

<sup>2</sup>Open International Human Development University "Ukraine", Institute of Bio-Medical Technologies

The deepening of the processes of globalization in the field of medicine and pharmacology, the introduction of mutually recognizable regulatory provisions GMP, GLP and GCP led to the relevance of ensuring not only the obtaining of commonly accepted results, but also their overall adequate understanding. For this aim, the international project INHAND (International Harmonization of the Nomenclature and Diagnostic Criteria), which has been in operation since 2005, has been started. Since 2011, INHAND Committee members have begun developing approaches to incorporating the harmonized terminology INHAND into the Non-Clinical Data Interchange Standard (SEND -Standard for Exchange of Nonclinical Data) that is used when registering drugs by FDA. The interest in the use of the INHAND nomenclature, due to the significant contribution to the development of this project of toxicologists, working in the pharmaceutical industry and specialized state institutions, as well as IT specialists, shows that this nomenclature is becoming globally used. On the way to bringing regulatory legislation and processes to Ukraine's healthcare system to international standards, it is imperative to maximize the implementation of INHAND's practices in medical science and practice. In particular, approval by the regulatory authorities of our country of the Ukrainian equivalent of INHAND regulatory documents is necessary. In the field of pathomorphology, it is now highly urgent to modernize research in accordance with the recommendations of the INHAND working groups on apoptosis and necrosis, screening for endocrine disruptors and the explanatory terminology of nonproliferative and proliferative lesions of the rat and mouse reproductive system. Institute of Pharmacology and Toxicology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine on the base of its journal "Pharmacology and Drug Toxicology" during 2019-2022 is publishing a series of articles on the promotion of international guidelines for the harmonization of approaches to morphological research within pre-clinical trials of medicinal products in order to ensure not only generally accepted results but also their overall adequate understanding, whereas at the Institute of Bio-Medical Technologies INHAND documents are being introduced into the educational process. The international introduction and regular revision of INHAND documents provides a solid basis for using their documents by pathologists and regulatory officers involved in the drugs safety assessment throughout the world. Execution of research in accordance with these documents in Ukraine allows to increase the level of international recognition of national scientific products and significantly reduce the costs of manufacturers of pharmaceutical industry of Ukraine in case of their entrance into the markets of North America, Europe and Japan.

## ГЕНОТОКСИЧНИЙ ВПЛИВ ЧЕМЕРИЧНОЇ ВОДИ НА ССАВЦІВ

Бондаренко Л.Б., Блажчук І.С., Карацуба Т.А., Коваленко В.М.

ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», відділ токсикології

**Мета.** Лікування педикульозу різними фітопрепаратами вже багато десятиліть широко практикується як у ветеринарії, так і в педіатрії, однак тривала історія використання традиційних ліків не гарантує їх безпечності. Існує потенційний ризик їх не тільки місцевої, а й системної токсичної дії на організм. Метою нашого дослідження було оцінити генотоксичні ефекти чемеричної води Veratri Aqua в організмі у тесті на хромосомні аберації.

**Матеріали та методи.** Щури-альбіноси Wistar були розділені на 5 груп (по 10 тварин у кожній групі): 1 – контроль (інтактні щури), 2 – позитивний контроль (циклофосфамід, 20 мг/кг маси тіла), 3 – максимальна переносима доза Veratri Aqua (2,9 мл/кг м.т.), 4 – $\frac{1}{2}$  максимальної переносимої дози (1,45 мл/кг м.т.), 5 – $\frac{1}{4}$  максимальної переносимої дози (0,73 мл/кг м.т.). Досліджуваний препарат і циклофосфамід вводили шляхом внутрішньоочеревинних ін'єкцій.

**Результати.** При застосуванні чемеричної води Veratri Aqua дозозалежно збільшився відсоток анеуплоїдних клітин від 5,10 % до 6,70 %, знизився мітотичний індекс від 2,40 % до 1,48 %. У тварин, які отримували Veratri Aqua в мінімальній дозі, загальна кількість аберантних метафаз збільшилася в порівнянні з контролем у 9,1 раза (хромосомні розриви та фрагменти). Збільшення дози призводило до зростання загальної кількості хромосомних аберацій та аберантних метафаз. Максимальна доза препарату викликала зростання у 14,4 рази числа аберантних метафаз на тлі повної відсутності хроматидних аберацій та подвоєння відсотку «кілець» серед хромосомних аберацій.

**Висновки.** Таким чином, в експериментах *in vivo* навіть при мінімальній дозі Veratri Aqua виявлено чіткий кластогенний ефект. Наші висновки вказують на необхідність переоцінки безпечності даного препарату (особливо в педіатричній популяції).

## ЕКСПРЕСІЯ ГЕНІВ *APPB*, *APPX* У *ESCHERICHIA COLI* ЗА ДІЇ ПОХІДНОГО АДАМАНТАНУ

<sup>1</sup> Вринчану Н.О., д. мед.н., <sup>2</sup> Зелена Л.Б., к.б.н., <sup>1</sup> Гуменюк Н.І., <sup>1</sup> І.О. Бойко,

<sup>3</sup> Короткий Ю.В., к.фарм.н.

<sup>1</sup> ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України»;

<sup>2</sup> Інститут мікробіології і вірусології ім. Д.К. Заболотного НАН України;

<sup>3</sup> Інститут органічної хімії НАН України

**Вступ.** *Escherichia coli* – грамнегативна паличкоподібна бактерія, здатна прикріплюватися до поверхонь, формувати біоплівки та викликати як гострі, так і хронічні запальні процеси. Важливу роль у колонізації бактерій та плівкоутворенні відіграють метаболізм та енергетичні процеси у клітинах бактерій. Зокрема цитохром *bd-II* – термінальна хінол-оксидаза дихального ланцюга бактерій, яка приймає участь у плівкоутворенні, синтезі позаклітинного матрикса, забезпечує утворення факторів

вірулентності. Встановлено, що порушення функціонування цитохрому *bd* у *E.coli* призводить до зміни проникності зовнішньої мембрани бактерій, накопичення в клітинах шкідливих речовин, підвищення чутливості клітин у складі біоплівки до антимікробних препаратів [Beebout, Connor J., et al., 2021]. У синтезі субодиниці цитохрому та аеробному електрон-транспортному ланцюзі беруть участь гени *appB* та *appX*. Цитохром *bd* може бути перспективною мішенню для розробки нових ефективних лікарських засобів.

**Мета дослідження.** Встановити вплив адамантанвмісної сполуки KBM-97 на експресію генів *appB* та *appX* у *E. coli*.

**Матеріали та методи.** В експериментах використана сполука 4-(1-адамантил)-фенокси-3-(N-бензилдиметиламіно)-2-пропанолу хлорид (шифр KBM-97) у концентрації 0,5 МІК. Експресію генів *appB* та *appX* досліджували у клінічного штаму *E.coli* 311, чутливого до амікацину, цефотаксиму, гентаміцину, ципрофлоксацину та хлорамфеніколу. Порівняльний аналіз експресії генів проводили за допомогою кількісної ПЛР [Said-Salman I. H., 2019]. Ендогенним контролем слугувала експресія гена *16S rPHK*. Ампліфікацію проводили за температурного режиму: 1 хв при 95 °С, 45 циклів (15 с при 95 С, 15 с при 58°С, 30 с при 72°С). Розрахунок відносного рівня експресії генів проводили за методом  $2^{-\Delta\Delta Ct}$  [Livak, K. J., 2001]. Статистичний аналіз результатів проводили методом ANOVA.

**Отримані результати.** Нашими попередніми дослідженнями встановлено, що сполука KBM-97 виявляє антимікробну активність щодо планктонних клітин та біоплівок *E. coli* [Вринчану Н.О., Дудікова Д.М. та ін., 2017]. Сполука порушує енергетичні процеси у клітинах бактерій та призводить до змін ендогенного та субстратного дихання [Дудікова Д.М., 2018]. Результати проведених досліджень свідчать, що) похідне адамантану KBM-97 змінює транскрипційну активність генів *appB* та *appX* у *E. coli* 311. За його дії експресія гена *appB* зменшується у 4,0 раза, *appX* – у 4,8 раза, порівняно з контролем ( $p < 0,05$ ).

**Висновки.** Встановлено, що сполука KBM-97 у субінгібуючій концентрації здатна порушувати енергетичні процеси в клітинах *E. coli*, про що свідчить пригнічення транскрипційної активності генів *appB* та *appX*. Доцільними є подальші дослідження щодо механізму антимікробної активності адамантанвмісної сполуки та ефективності *in vivo* з метою оцінки перспективності створення на її основі нового антимікробного препарату.

## ПРОФІЛАКТИКА ЗАТРИМКИ РОСТУ ПЛОДА У ВАГІТНИХ З ХРОНІЧНОЮ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

Дейніченко О. В., Круть Ю. Я., Сюсюка В. Г.

Запорізький державний медичний університет

Кафедра акушерства і гінекології

У структурі причин перинатальної захворюваності та смертності серцево-судинна патологія займає перше місце серед екстрагенітальних захворювань. Серед цих серцево-судинних хвороб хронічна артеріальна гіпертензія (ХАГ) займає провідне місце. Попри дію відповідних антигіпертензивних препаратів, для зменшення ризику виникнення затримки

росту плода (ЗРП) вагітним із ХАГ, такого лікування часто буває недостатньо через виникнення цілого ряду ускладнень, в тому числі й ЗРП. Перспективним є використання аспірину у дозі 150 мг до 16 тижнів вагітності жінками з підвищеним ризиком, що зменшує ймовірність розвитку ранньої прееклампсії та ЗРП на 60-80%, згідно до рекомендацій FIGO (2016).

**Мета дослідження** – оцінити ефективності використанням аспірину у дозі 150 мг/добу, як монопрофілактики затримки росту плода у вагітних з хронічною артеріальною гіпертензією.

**Матеріали та методи.** Розподіл пацієток з ХАГ 1-2 ступеня на 2 групи (А і Б) виконували рандомізовано: кожна пацієтка із непарним лабораторним значенням була віднесена до А групи, із парним – до Б групи: А – основна група (30 вагітних), Б – група порівняння (31 вагітна). Усі пацієтки отримували терапію згідно клінічного протоколу МОЗ України. Для профілактики розвитку ЗРП пацієтки групи А отримували ацетилсаліцилову кислоту по 150 мг/добу, пацієтки групи Б отримували ацетилсаліцилову кислоту по 100 мг/добу.

**Результати дослідження.** У вагітних із ХАГ 1 та 2 ступеня ЗРП в 8,8 разів рідше ( $p < 0,05$ ) виникала у пацієток групи А (3,3 %) порівняно з пацієтками групи Б (29 %). Малий до гестаційного віку плід (МГВП) діагностовано у 6,7 % жінок групи А, що у 4,8 разів нижче ( $p < 0,05$ ) за відповідний показник групи Б (32,3 %). Інші ускладнення гестації (прееклампсія, передчасні пологи, дистрес плода тощо), а також частота оперативного розродження не відрізнялися за частотою виникнення у обох групах дослідження ( $p > 0,05$ ).

**Висновок.** Результати проведеного дослідження свідчать, що застосування аспірину 150 мг на добу, розпочате в 12-13 тижнів вагітності, статистично достовірно ( $p < 0,05$ ) знижує частоту народження дітей з ЗРП та МГВП у вагітних з хронічною артеріальною гіпертензією. Враховуючи, що дослідження проведено серед невеликої групи вагітних є доцільність в рандомізованих контрольованих дослідженнях у даного контингенту жінок.

## **МЕХАНІЧНА ЧУТЛИВІСТЬ ГЛАДЕНЬКИХ МІОЦИТІВ ДЕТРУЗОРА ОПОСЕРЕДКОВАНА ФУНКЦІОНУВАННЯМ PIEZO1/TREK-1 АЛЕ НЕ TRPV4 КАНАЛІВ**

Сльяшов С.І., Шаропов Б.Р., Даньшина А.О., Шуба Я.М.  
Інститут Фізіології ім. О.О. Богомольця НАНУ, Київ, Україна

**Вступ.** Відомо, що різні тканини сечового міхура здатні відповідати на механічні стимули. Зокрема, функціональна присутність механочутливих іонних каналів показана на рівні нейронів, інтерстаціальних клітин та уротелії. Водночас, дані щодо самостійної механочутливості м'язового шару міхура – детрузора є досить обмеженими і суперечливими.

**Мета.** Метою нашої роботи було дослідити механочутливі властивості гладком'язових клітин (ГМК) детрузора щура та встановити природу іонних каналів, що залучені в даній чутливості функціональними методами patch-clamp та флуоресцентної кальційметрії, а також визначенням експресії їх мРНК з допомогою ПЛР.

**Матеріали та методи.** Для виділення гостро-ізолюваних ГМК детрузора з щурів лінії Вістар був використаний двоетапний протокол ферментативної обробки тканини папаїном та колагеназою II типу. Для отримання каналоспецифічної функціональної відповіді під час електрофізіологічних експериментів patch-clamp в конфігурації “ціла клітина” та кальцієвій флуоресцентній мікроскопії з кальцій чутливим барвником Fluo-4AM були використані хімічні агоністи Piezo1, TRPV4 та TREK1 каналів відповідно Yoda1 ( $2 \times 10^{-6}$  M), GSK1016790A ( $2 \times 10^{-5}$  M) та арахідонова кислота (AA) ( $5 \times 10^{-5}$  M), а також TREK1 антагоніст L-метіонін ( $10^{-3}$  M). Експресію цих же каналів було показано методом RT-PCR на зразках мРНК, виділених з детрузора.

**Результати.** Прикладання неспецифічного активатора TREK1  $K^+$ -каналів AA викликала в ізолюваних ГМК детрузора активацію вихідного струму амплітудою 500-1000 pA (при мембранному потенціалі 80 mV), що блокувався специфічним блокатором TREK1 L-метіоніном. Аплікація специфічного агоністу TRPV4 – GSK1016790A не дало жодної відповіді ні в експериментах з patch-clamp, ні з флуоресцентною кальційметрією. Водночас, активатор Piezo1-каналу – Yoda1 приводив до пригнічення вихідного  $K^+$ -струму ГМК детрузора та викликав невелике ( $F/F_0=1.2-1.35$ ) підвищення рівня внутрішньоклітинного кальцію. Методом ПЛР було підтверджено експресію усіх трьох досліджуваних каналів у тканині детрузора.

**Висновки.** Наші дані свідчать про функціональну експресію двох механочутливих іонних каналів у ГМК детрузора –  $K^+$ -селективного TREK1 та  $Ca^{2+}$ -проникного Piezo1, але не TRPV4.

## ІНДУКЦІЯ ПРОЛІФЕРАЦІЇ КЛІТИН НЕДРІБНОКЛІТИННОГО АДЕНОКАРЦИНОМИ ЛЕГЕНІВ A549 ШЛЯХОМ ФОТОВИВІЛЬНЕННЯ НІКОТИНУ

<sup>1</sup>Кравчук Д.І., <sup>1</sup>Соткіс Г.В., <sup>2</sup>Щербатюк М.М., <sup>3</sup>Кравчук Р.М., <sup>3</sup>Назаренко В.Г.,  
<sup>4</sup>Горбик П.П., <sup>1</sup>Шуба Я.М.

<sup>1</sup>Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАНУ, Київ, Україна,

<sup>2</sup>Інститут ботаніки ім. М.Г. Холодного НАНУ, Київ, Україна,

<sup>3</sup>Інститут фізики НАНУ, Київ, Україна,

<sup>4</sup>Інститут хімії поверхні ім. О.О. Чуйка НАНУ, Київ, Україна

**Вступ.** Відомо, що нікотин здатний індукувати проліферацію клітин недрібноклітинної аденокарциноми легенів лінії A549 впливаючи на ацетилхолінові рецептори нікотинового типу. Перспективними фармакологічними сполуками є такі, що можуть вивільнюватися із біологічно інертної форми-попередника при опроміненні світлом. Однією з таких є RuVi-нікотин, з якого у відповідь на освітлення вивільняється нікотин, що потенційно робить його зручним засобом для контрольованої індукції проліферації клітин A549.

**Мета.** Метою було перевірити чи можна RuVi-нікотин використовувати як джерело вільного нікотину для індукції довгострокових ефектів, таких як проліферація клітин A549.

**Матеріали та методи.** Клітини A549 у кількості  $3 \times 10^4$ /лунку висівали в 24-лункові планшети та переводили в стан спокою за допомогою зниження вмісту FBS до 1% впродовж 24 годин. Після цього до 4-х лунок додавали 2 мкмоль/л чистого (-)-нікотину, як позитивний контроль, до 4-х – 10 мкмоль/л RuVi-нікотину, до 4-х – 10 мкмоль/л RuVi-нікотину, попередньо опроміненого протягом 5 с світлодіодним джерелом (для індукції вивільнення нікотину), а решта 4 лунки слугували контролем. Концентрацію нікотину, вивільненого з RuVi-нікотину у відповідь на освітлення визначили за допомогою ВЕРХ. Після 72 годин інкубування клітини підраховували вручну за допомогою камери Буркера.

**Результати.** Показано, що після 72 годин інкубації 2 мкмоль/л чистого (-)-нікотину посилювало проліферацію клітин на 25%, що добре узгоджувалося із попередніми спостереженнями. У присутності 10 мкмоль/л RuVi-нікотину зміна кількості клітин порівняно з контролем не спостерігалася. У той же час уч присутності 10 мкмоль/л RuVi-нікотину, попередньо підданому 5-секундному впливі світла, клітини A549 проліферували в тому самому відсотку, як і в присутності чистого нікотину.

**Висновки.** Результати нашого дослідження показують, що RuVi-нікотин може бути хорошим джерелом вільного нікотину для короткострокових і довгострокових біомедичних досліджень. Фотоліз RuVi-нікотину досить ефективний і може давати біологічно значущі концентрації нікотину при прийнятних концентраціях вихідного матеріалу з використанням простих, недорогих і легкодоступних джерел світла, при цьому побічні продукти фотолізу не чинять шкідливого впливу на клітини.

## **ВПЛИВ ПІРИДОКСАЛЬ-5-ФОСФАТУ НА ГУСТИНУ ТРАНСМЕМБРАННИХ СТРУМІВ АТФ-ЧУТЛИВИХ КАЛІЄВИХ КАНАЛІВ КАРДІОМІОЦИТІВ НЕОНАТАЛЬНИХ ЩУРІВ**

<sup>1</sup>Кравчук Л.І., <sup>2</sup>Козак Т.О., <sup>2</sup>Струтинський Р.Б., <sup>1</sup>Шуба Я.М.

Інститут Фізіології ім. О.О. Богомольця НАНУ, Київ, Україна

Відділи <sup>1</sup>нервово-м'язової фізіології та <sup>2</sup>загальної та молекулярної патофізіології

**Вступ.** АТФ-чутливі калієві канали (K<sub>ATФ</sub>-канали) здійснюють взаємодію електричної активності та скоротливої функції з енергетичним ресурсом серця. Активація цих каналів має потужний кардіопротекторний ефект. Водночас, збільшення експресії K<sub>ATФ</sub>-каналів та, відповідно, їх густини на сарколемальній мембрані кардіоміоцитів формує стійкий до ішемії фенотип серця, значно підвищує його резистентність до ішемії-реперфузії та зменшує розмір інфаркту міокарда. На разі збільшення густини K<sub>ATФ</sub>-каналів вважається більш ефективним методом захисту серця при ішемічних впливах ніж їх фармакологічна активація при патологічних станах. Ми припустили, що піридоксаль-5-фосфат (PLP) може збільшувати експресію кардіоспецифічних K<sub>ATФ</sub>-каналів.

**Мета дослідження.** Метою нашої роботи було дослідити вплив PLP на густину трансмембранних струмів K<sub>ATФ</sub>-каналів кардіоміоцитів.

**Матеріали та методи.** Первинну культуру неонатальних кардіоміоцитів отримували з міокарда шлуночків дводенних щурів лінії Вістар за допомогою ферментного гідролізу.

Отримані кардіоміоцити інкубувалися у середовищі з 50 мкмоль/л PLP, після чого проводили реєстрацію іонних струмів методом «петч-клемп» у конфігурації «ціла клітина».

**Отримані результати.** Дослідна група неонатальних кардіоміоцитів, яка інкубувалася у середовищі з PLP, внаслідок заміщення власного внутрішньоклітинного розчину на штучний розчин без вмісту АТФ, продемонструвала середню амплітуду трансмембранних струмів  $I_{\text{АТР}} = 41.9$  пА при деполяризуючому мембранному потенціалі  $V_m = +50$  мВ. Натомість середня амплітуда струмів контрольної групи була істотно меншою і становила  $I_{\text{АТР}} = 13.9$  пА. Відповідно густина трансмембранних струмів, опосередкованих  $K_{\text{АТФ}}$ -каналами для кардіоміоцитів інкубованих у PLP становила  $3.0 \pm 0.1$  пА/пФ, а для контрольних  $1.0 \pm 0.1$  пА/пФ.

**Висновки.** Доведене нами збільшення густини трансмембранних струмів через  $K_{\text{АТФ}}$ -канали кардіоміоцитів при дії PLP може свідчити про збільшення експресії цих каналів у кардіоміоцитах і власне підвищення потенціалу кардіозахисту.

Всі експерименти на тваринах проводились з дотриманням вимог чинного законодавства та норм біоетики.

## **ЕФЕКТИВНІСТЬ ПОХІДНОГО ДИФОСФАНОТОГЕРМАНАТУ З НІАЦИНОМ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВІЙ ТРАВМІ НА ТЛІ ХРОНІЧНОЇ АЛКОГОЛЬНОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ**

Кресюн В.Й., Годован В.В., Кресюн Н.В.

Одеський національний медичний університет, кафедра фармакології та фармакогнозії

Черепно-мозкова травма (ЧМТ) є поширеною причиною смерті та інвалідності. Однією з причин ЧМТ є хронічна алкогольна інтоксикація (ХАІ). Тому метою роботи було з'ясування можливості корекції координаційною біологічно активною речовиною (БАР) – ніацин-оксіетилідендифосфонатогерманатом (нікогермом) патологічних змін метаболізму ліпідів у мембранах еритроцитах та мітохондріях кори головного мозку щурів при коморбідності ЧМТ і ХАІ.

Дослідження проводилось на щурах-самцях лінії Вістар масою 170-250 г. ХАІ викликали 20-добовим експериментом у тесті «вподобання етанолу». ЧМТ відтворювали за допомогою ударної моделі на 20-ї день ХАІ. БАР вводили внутрішньоочеревинно дозою 25 мг/кг протягом 2-х тижнів з 1-ї доби моделювання ЧМТ на тлі ХАІ. Статистичний аналіз проводився за допомогою "Primer Biostatistics 6.0" при  $p < 0,05$  статистично вирогідному.

**Результати досліджень** виявили ефективність нікогерму при моделюванні ЧМТ на тлі ХАІ, яка реалізувалась за рахунок запобігання збільшенню вмісту загального холестерину, зменшенню вмісту загальних фосфоліпідів, нормалізації коефіцієнта холестерин/фосфоліпіди в мембранах еритроцитах та мітохондріях кори головного мозку щурів, що спостерігалось при нелікованій патології. Водночас БАР істотно запобігала суттєвим змінам співвідношення окремих фракцій фосфоліпідів (збільшенню вмісту важкоокиснюваних фракцій – лізофосфатидилхоліну і сфінгомієліну та зменшенню вмісту легкоокиснюваних — фосфатидилхоліну, фосфатидилетаноламіну, фосфатидилсерину) у

мембранах еритроцитів тварин при ЧМТ на тлі ХАІ. Вірогідне відновлення зрушення метаболізму ліпідів в мембранах еритроцитах та мітохондріях кори головного мозку щурів при введенні нікогерму відбувалося на 14-у добу спостереження, тоді як при відсутності фармакологічної корекції відмічалась тільки виразна тенденція відновлення досліджуваних показників на 30-у добу експерименту.

**Отримані дані** свідчать про те, що ніацин-оксєтилєдендифосфонатогерманату притаманна виразна мембранопротекторна активність при коморбідності черепно-мозкової травми і хронічної алкогольної інтоксикації, що диктує доцільність подальших досліджень.

## **МЕТОД «CASE-STUDY» ЯК СКЛАДОВА ВИВЧЕННЯ ФАРМАКОЛОГІЇ У ФОРМУВАННІ ЗАСАД КЛІНІЧНОГО МИСЛЕННЯ**

Кучер Т.В.

Запорізький державний медичний університет

кафедра фармакології та медичної рецептури з курсом нормальної фізіології

**Вступ.** Завданням сучасної медичної освіти є формування професійності і компетентності студента-медика, здатності узагальнювати і синтезувати інформацію з метою створення уміння встановлення діагнозу і призначення адекватного лікування.

**Мета дослідження.** Для з'ясування рівня професійності і компетентності в більшості країн використовується методика проблемного навчання «Case based learning» (CBL), як метод «активного навчання», який базується на використанні конкретних сценаріїв («кейсів»), які нагадують або є, зазвичай, реальними прикладами та передбачає «проекування» логічних ланцюгів для формування остаточного рішення [Liu L. et al., 2019].

**Матеріали та методи.** Доцільним має бути використання **структурованих** (коротке і точне викладення ситуації з наведенням необхідних даних) **міні-кейсів** (міні-кейс сформульований у вигляді одного-двох абзаців, із запитаннями, на які потрібно дати відповідь), з поступовим використанням таких складових як «аналіз», «оцінка», «вирішення проблеми» та «прийняття рішення» [Rajasekaran, S. K., 2009].

**Отримані результати.** Застосування кейс-методу сприяє актуалізації у студента комплексу набутих знань з інших фундаментальних дисциплін і виявленню тематичних смислових ключових слів, фраз, які виконують функцію «алгоритму пошуку правильної відповіді». При вивченні фармакології за методикою кейсів основним орієнтиром є рівень теоретичної підготовки студента, зокрема, в області базової фармакології: 1) оцінка можливості використання лікарських засобів на основі уявлень про їх властивості; 2) аналіз ефектів, що розвиваються при застосуванні лікарських препаратів з урахуванням дозування та їх побічної дії (знання фармакокінетичних параметрів лікарських препаратів – об'єм розподілення, кліренс, період полувелимінації); 3) аналіз ефектів, які розвиваються при спільному застосуванні лікарських препаратів різних груп. Окрім цього, в узагальненні знань з фармакології важливу роль відіграє встановлення міжпредметних зв'язків, що дозволяє зосередитися на механізмах побічної дії ліків при застосуванні лікарського препарату [McLean S.F. et al., 2016]



**Висновки.** Отже, застосування методу «case-study» при вивченні фармакології сприятиме стимулюванню як мотиваційної складової у вивченні фармакології, так і формуванню засад клінічного мислення.

## **ЕФЕКТИВНІСТЬ ДАПАГЛІФЛОЗИНУ НЕЗАЛЕЖНО ВІД ФВ ЛШ У ХВОРИХ З СН**

Лисенко О.К., Морозова О.В

Кафедра фармакології та медичної рецептури з курсом нормальної фізіології  
Запорізький державний медичний університет

**Актуальність:** У розвинених країнах, з урахуванням віку, захворюваність на СН може зменшуватися, імовірно, що відображає краще лікування серцево-судинних захворювань. загальна захворюваність зростає. Зараз захворюваність на СН в Європі становить приблизно 3/1000 людино-років (усі вікові групи) або приблизно 5/1000 людино-років у дорослих. Поширеність СН 12% дорослих.

**Мета дослідження:** оцінити можливість зниження захворюваності та смертності при СН з легко зниженою або збереженою ФВ на фоні прийому дапагліфлозину.

**Матеріали та методи:** Аналіз вітчизняної та зарубіжної літератури, зокрема найбільш актуальних доповідей конгресу ESC 2022 –менеджмент пацієнтів з ХСН.

**Отримані результати.** Всього включено 6263 пацієнти  $\geq 40$  років з 20 країн. Це були амбулаторні хворі, госпіталізовані на момент дослідження або нещодавно госпіталізовані з СН та ФВ  $> 40$  %, у т.ч. особи, у яких ФВ раніше була нижчою («з покращеною ФВ»).

Учасники були рандомізовані на групу приймаючу дапагліфлозин 10 мг та групу, яка приймає плацебо. Первинні результати (СС смерть або погіршення СН) у групі з дапагліфлозином – 16.4%, у групі плацебо – 19.5%. Основні вторинні результати (госпіталізація з приводу СН та СС смерть) була нижчою у групі, яка приймає дапагліфлозин до 95%, СІ 0,67-0,89. За результатами досліджень- лікування СН із збереженою ФВ ЛШ ( $>50\%$ ) – гліфлозини на 2-му місці після діуретиків з рівнем доведеності Іа. (ESC 2022).

**Висновок :** Дапагліфлозин знижує ризик СС смерті або погіршення перебігу СН у пацієнтів з легко зниженою або збереженою ФВ.

## **STRATEGIES FOR DISTANCE LEARNING WHILE AT WAR**

Макуєєва Л.В., Алієва О.Г., Попазова О.О., Пототська О.І., Громоківська Т.С.,  
Таврог М.Л., Попко С.С.  
Zaporizhzhia State Medical University

The current situation in the country has led to a disruption of the usual rhythm of life. It has also affected higher education by unpredicted reduction of auditory hours and increasing independent work of students.

With the quick advancement of information and communication technologies, distant learning can be used to enhance the workplace. Distance learning is a type of education where the students are taught apart from one other in both time and space. It uses electronic or other communication technologies, a unique system for the organization of the educational process, a unique technique for the construction of textbooks, and the transfer and perception of knowledge in a virtual environment.

The main benefits of distance learning over traditional education include accessibility at any time and regardless of geographic location, increasing mobility and the globalization of education, the development of a system of lifelong learning, guaranteeing the individualization of learning, and financial accessibility to education. Distance learning offers the chance to absorb knowledge and acquire skills in a shorter amount of time than self-study.

Distance learning at Zaporizhzhia State Medical University, department of Histology, cytology and embryology was founded in 2016. To this time there are several on-line courses developed that include with video-lectures, handouts, and tests. Currently teachers of our department are recording videos of practical classes and lectures and share them with students that can't participate in classes at the Share Point platform so they can have full access to classes in any time, and complete tasks and tests for knowledge evaluation.

## **ЕФЕКТИВНІСТЬ ПОХІДНОГО ДИФОСФАНАТОГЕРМАНАТУ З НІАЦИНОМ INFLUENCE OF PHARMACOLOGY DRUGS ON THE FORMS OF BLOOD ELEMENTS**

Maskaeva V.S., Filkevych O.O., Sokolovska I.A.

Department of general hygiene and ecology

Zaporizhzhia State Medical University

**Introduction.** In the modern clinic, a huge number of drugs with different chemical structures are used, which actively affect various links of metabolism. Due to this, it is possible to have a significant effect on the formed elements of the blood, in particular, erythrocytes. A change in the morphology of these formed elements can manifest as their presence of different sizes (anisocytosis), different shapes (poikilocytosis), different colors (anisochromia) and is an important sign of and is an important sign of a pre-pathological or pathological condition. **The object of the study** was the effect of drugs on laboratory lepers. Medicinal substances of systemic action enter the blood from the injection site. Their interaction with blood plasma proteins and formed elements takes place in the blood. As a result, free and bound fractions of the medicinal substance are formed, which leads to a change in the speed of its metabolism and elimination, and in some cases to a change in the nature of distribution in organs and tissues. re-pathological or pathological state. **The purpose** of this presentation is to study the effect of drugs on erythrocytes. **Methods.** The morphology of erythrocytes is studied using light microscopy of a smear of peripheral blood, stained according to Romanovsky or Pappenheim. **Results.** It has been established that medicinal substances affect laboratory indicators in various ways – by changing the course of the disease, by "side" effect on the functions of individual organs and systems, by the toxic effect associated with overdose and cumulation, by the interference of certain drugs in

the process of conducting research. Among the pathologies encountered during the study, a number of the following issues were considered: hypochromia, hyperchromia, anisochromia, anisocytosis, poikilocytosis, spherocytosis, target-shaped erythrocytes (codocytes), acanthocytes, schistocytes, basophilic punctation of erythrocytes, Heinz-Ehrlich bodies, megaloblastoid hematopoiesis, there is an increase in MCV, a decrease in osmotic resistance, acceleration and deceleration of ESR, erythrocyte sedimentation rate, their resistance, and the average volume of erythrocytes. The chemical factors of these changes were poisoning by lead, zinc, Ag-salt, gasoline, cadmium, arsenic, naphthalene, oil refining products, nitrites, carbon disulfide, methyl chloride, chlorethylene, fluorine and its inorganic compounds, dimethylformazan, organic cyanides; intoxication with pesticides - organomercury (diethylmercury, mercury phosphate, ethylmercury chloride, granozan, mercuran); organophosphorus (antio, metaphos, trichlormetaphos, methylmercaptophos, drug M-81, karbophos, octamethyl); organochlorines (hexachloran, heptachlor, dilin, chlorthene, chlorindane, polychloropinene, etc.); carbamate (carbamates, thio-, dithiocarbamates), nitro- and chloroderivatives of phenol. And also the use of nitrites, nitrates, antipyrine, phenacetin, vikalol, sulfonamides, antimalarials, derivatives of nitrofurantoin, ftivazide, PASK, acetylsalicylic acid, glimide, local anesthetics, phenacetin, bismuth nitrate, potassium chloride, aniline derivatives, antiphon, barbiturates, phenothiazine.

**Conclusions.** As a result of the analysis of materials regarding the effect of drugs on erythrocytes, a number of essential violations of their morphology, in particular - size, shape and color, were revealed. And also a list of the main drugs that cause such disorders.

## **EFFECT OF GOLD NANOCOMPOSITES AND QUERCETIN TREATMENT ON MALE REPRODUCTIVE FUNCTION**

<sup>1</sup>Muzychenko A.S., <sup>1</sup>Vinogradova-Anyk A.A., <sup>2</sup>Kaleynikova O.N., <sup>2</sup>Blashkiv T.V.

<sup>1</sup>Bogomoletz National Medical University, Department of Physiology, Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup>Bogomoletz Institute of Physiology, Department of Immunophysiology,  
NAS of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Due to the peculiarities of structure and control of intramolecular structure, branched polymer systems are interesting objects of basic research, as well as promising functional materials of the new generation. *The aim* is to evaluate the effect of five treatment of gold nanosystems (D-g-PAA(PE)/AuNPs) and Quercetin on male reproductive function in mice in experimental chronic kidney disease (EChKD). The study was performed in two series of experiments on male and female mice with EChKD, a model of which was created by immunizing animals with kidney homogenate.

**Estimated:** sperm viability; the number of sperm (sperm concentration (thousand/ml)) and the number of abnormal forms of sperm (%); the ratio of cells of different generations of spermatogenic epithelium; pathways of cell death of testicular cells (spermatocytes (primary)) and sperm cells of testicular appendages (epididymis); embryonic mortality in mice; the number of live pups per female.

**Introduction of substances:** AuNPs loaded (synthesized, retained) in D-g-PA (PE) are spherical in shape, size 4-11 nm. D-g-PAA(PE) (2.00 mg/kg), D-g-PAA(PE)/AuNPs

(1.96 mg/kg), saline was administered intravenously (in a tail vein of 0.3 ml) once a day, five times according to the immunization schedule after the fourth immunization (the last, 3 weeks after the start of the experiment). Quercetin (Quercetin, Sigma, USA) (50 mg/kg) was administered intraperitoneally once daily, five times according to the immunization schedule after the fourth immunization (last, 3 weeks after the start of the experiment) and after the introduction of gold in the group where they were injected together.

Our data suggest that Quercetin has a positive effect on spermatogenesis in EChKD, in the early stages of chronic kidney disease, when there is already kidney damage, accompanied by impaired filtration and manifested by proteinuria (the appearance of protein in the urine); gold nanosystems (gold nanoparticles in the polymer matrix D-g-PAA(PE)) are of particular interest for possible therapeutic applications to improve reproductive function. The effect of such gold nanosystems may be manifested in the reduction of oxidative stress and improved repair (restoration of the integrity of fragmented DNA) of spermatocytes, which requires further study.

## **KLOTHO PROTEIN SYNTHESIS INDUCATORS CARDIO PROTECTIVE EFFECT IN EXPERIMENTAL ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION**

Pavlov S.V., Nikitchenko J.V., Robota D.V.  
Zaporizhzhia State Medical University

Recent decades have been marked with a global steady growing trend towards an increase in the incidence of vascular diseases linked to the general population aging, and the increasing incidence rate of diabetes mellitus, arterial hypertension and atherosclerosis. Currently, blood flow medications are widely used in the treatment of hypoxic cardio-vascular disorders, along with medications affecting cell metabolism, specifically, individual units of the adaptive molecular biochemical reactions. Concerning the efficacy of the last mentioned medications, a sufficient amount of experimental and clinical data has been cumulated lately. However, in terms of proof based medicine, the effect of those drugs is controversial and questionable. Therefore, there is an active search for metabolic medications. In this respect, the purpose of our study was to assess the spectrum of Klotho protein inducers expression and synthesis (D-vitamin, Necrostatin-1) cytoprotective action in the experimental model of AMI.

The experimental part was carried out on 40 sexually mature male rats weighing 190-230 g. The AMI was modeled by pituitrin (1 unit/kg subcutaneously) and isoprenaline adrenergic agonist (200 mg/kg intramuscularly) injection within 4 days. The study drugs were injected for 4 days in this way: Vitamin D (5000 IU/day) (GmbH Arzneimittel, Germany) intragastrically and Necrostatin-1 (Nec-25 January mg, Sigma-Aldrich) 1 mg/kg intraperitoneally 20 minutes after the isadrin injection. The incidence of acute myocardial infarction was confirmed by determining it in the blood plasma by the Chemiluminescence Immuno method, Immulate 1000 – troponin (Siemens), by the biochemical method – the total CPK activity (Cormay) and by the enzyme immunoassay – ST2 "The Pressage ST2 Assay" (Critical Diagnostics, cat. No. BC-1065E). The Klotho protein, HSP70 proteins, 8-OHdG, ST2 were detected with the use of the ImmunoChem-2100 enzyme-linked immunosorbent complex (USA).

**Results and discussion.** Acute myocardial infarction was modeled in experimental animals against the background of an increase in the markers of heart muscle troponin damage, and the activity of total CPK. It is important to note that the experimental markers tended to increase in animals of all experimental groups in comparison with the intact. The ST2 value did not reach the level of 35 ng/ml, given the vitamin D and Necrostatin-1 administration. In addition, vitamin D and Necrostatin-1 experimental therapy resulted in a statistically significant increase of Klotho protein amount in the heart homogenate (by 76.3% and 78.8%, respectively in relation to the test). The administration of Klotho protein synthesis inducers led to the oxidative stress limitation, nucleic acid damage, and was reflected in a significant decrease in the concentration of 8-OHdG in relation to the test, both with the vitamin D administration (by 38.5%) and Necrostatin-1 (by 55.8%) administration. The experimental data we have obtained confirm the viability of further research in this direction. The study of vitamin D and Necrostatin-1 ability to affect the processes of cell death and its type (necrosis / apoptosis) are of special interest in this respect.

## **ДЕЯКІ АСПЕКТИ ТЕРАПЕВТИЧНОЇ ДІЇ КОМБІНАЦІЇ ТІОТРИАЗОЛІНУ З L-АРГІНІНОМ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ХРОНІЧНОМУ ГЕНЕРАЛІЗОВАНОМУ ПАРОДОНТИТІ**

Пархоменко Д. П.

Запорізький державний медичний університет

Останнім часом встановлено, що важливою ланкою в патогенезі запальних процесів у слизовій оболонці рота є експресія прозапальних цитокінів – IL-1b, TNF-а, підвищення активності iNOS та активація нітрозуючого стресу, що супроводжується зростанням цитоксичних форм NO. У цьому зв'язку для оптимізації медикаментозного лікування хронічного пародонтозу інтерес представляють засоби скаведжери NO (тіотриазолін, глутатіон, цистеїн і т.д.) і засоби, що регулюють співвідношення eNOS/iNOS (N<sub>6</sub>-(1-іміноетил)-L-лізину дигідрохлориду, (S)-метилтіомечевини сульфат, похідні L-аргініну). Дослідженнями останніх років встановлено, що фіксована комбінація тіотриазоліну з L-аргініном виявляє значні протиішемічні, протизапальні, антиоксидатні та ендотеліопротективні властивості. Все це стало обґрунтуванням для дослідження ефективності фіксованої комбінації тіотриазоліну з L-аргініном (1:4) у вигляді таблеток (розробка НВО «Фарматрон») при експериментальному хронічному генералізованому пародонтиті. Експериментальну модель хронічного генералізованого пародонтиту (ХГП) відтворювати протягом 8 тижнів білих безпородних щурів масою 260-280 гр. за допомогою перекисної кальцій-дефіцитної дієти зі зниженою жувальною функцією. Після формування ХГП тварини отримували досліджуваний препарат внутрішньошлунково за допомогою металевого зонда протягом 30 діб – тіотриазолін + L-аргінін (1:4) 200 мг/кг, а також референс-препарат Мексидол (250 мг/кг). У крові та пародонті тварин визначали експресію iNOS, eNOS, а також вміст нітротирозину та IL-1b. Результати дослідження розраховували із застосуванням стандартного статистичного пакету ліцензійної програми «STATISTICA® для Windows 6.0» (StatSoftInc., AXXR712D833214FAN5), а також «SPSS 16.0», «Microsoft

Office Excell 2003». Було встановлено, що курсове введення тваринам з ХГП комбінації тіотриазоліну та L-аргініну призводило до зменшення ясенної кишені до 4 мм на тлі практично повної відсутності кровоточивості, набрякості та рухливості зубів. Курсове введення тваринам з ХГП комбінації тіотриазоліну та L-аргініну призводило до зниження експресії iNOS ( $p < 0,05$ ) та підвищення експресії eNOS ( $p < 0,05$ ) у тканинах пародонту на тлі зниження рівня нітротирозину ( $p < 0,05$ ) та зниження вмісту ІІ-1b ( $p < 0,05$ ) у крові експериментальних тварин. Мексидол не надавав достовірного впливу на більшість досліджуваних показників, а за ступенем впливу на iNOS та рівень нітротирозину поступався дії комбінації тіотриазоліну та L-аргініну ( $p < 0,05$ ). Отримані результати підтверджують перспективність даного дослідження та обґрунтовують застосування комбінації тіотриазоліну та L-аргініну у клінічній практиці.

## **SOME ASPECTS OF THE NEUROPROTECTIVE ACTION OF ANGIOLIN AND CEREBROCURIN AFTER PRENATAL ALCOHOLIZATION**

Popazova O.O., Bukhtiyarova N.V., Varavka I.P.

Zaporozhye state medical university

Zaporizhzhia Regional Council Municipal Institution "Zaporizhsky Medical College"

**Introduction** The relevance of women's alcoholism is caused by the fact that, in the first turn, causes harm to the health of children born from this group of women.

**Methods:** Rats from the 5th to the 20th day of pregnancy received ethanol intragastrically using a metal probe at a dose of 6-8 g/kg/day. Angiolin - (S)-2,6-diaminogexane acid 3-methyl-1,2,4-triazolile-5-tyoacetate (50 mg/kg) (SPA "Pharmatron", Ukraine), Cerebrocurin – active neuropeptides derived from the brain of fetal cattle (0.06 mg/kg) (Ukraine) was administered intraperitoneally (int/in) to the offspring of alcoholic rats immediately after birth for 25 days. Cytoplasmic and mitochondrial fractions were isolated by the method of differential centrifugation on a refrigerated centrifuge "Sigma 3-30k" (Germany) at 1000 g for 10 min, then at 14000 g for 10 min at +4°C The activity of superoxide dismutase (SOD), glutathione reductase (GR), glutathione peroxidase (GPR), nitrotyrosine, homocysteine was determined in the cytosol and mitochondria.

**Results.** The carried out experimental researches it is established, that prenatal alcoholism leads to significant changes glutathione's link of thiol-disulfide system at the expense of reduction of its restored intermediates (significantly decreases the level of cytosole and mitochondrial metabolism, restored thiol's groups) and growth of oxidized glutathione and total number of oxidized thiols in cytosole and mitochondrial fractions of the brain of rats on the 25 day of life. The appointment of investigational products resulted in an increase of SOD activity, GR and GPR. The most active drug was Cerebrocurin and Angiolin on the background of the leadership of the first, which boosts the activity of SOD – by 91% in mitochondrial fractions, and the GPR – on 25%, respectively. The positive impact of investigational drugs, has been reported on the state of components of glutathione's link of thiol-disulfide system, which manifested in the increase of the number of restored glutathione, methionine, cysteine and reduction of homocysteine, nitrotyrosine in the brain of animals with prenatal alcohol abuse among. Angiolin and Cerebrocurin

reduced the opening of mitochondrial permeability transition pore (MP) on 25 day of the experiment and also contributing to the conservation of the charge in a suspension of the mitochondria.

**Conclusion:** Found us activity of Angioline in the conditions of the brain damage caused by prenatal introduction of alcohol, is explained by the structure of (S)-2,6-diaminogexane acid 3-methyl-1,2,4-triazolile-5-tyoacetate thiol group, which in our opinion, competes with the SH-groups cystein-depends plot of protein`s of inner mitochondrial membrane for ROS and peroxyinitrite, forms with them rack complexes. This allows to prevent the opening of mitochondrial permeability transition pore in the conditions of oxidative and nitrosative stress. Cerebrocurin increases the expression of cytoprotective protein HSP and hypoxia-induced factor HIF-1

## **АКТУАЛЬНІСТЬ ВИВЧЕННЯ РЕЗИСТЕНТНОСТІ БЕДАКВІЛІНУ В РЕЖИМІ АНТИМІКОБАКТЕРІАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ З МНОЖИННОЮ ЛІКАРСЬКОЮ СТІЙКІСТЮ**

Разнатовська О.М.

Запорізький державний медичний університет

**Мета:** провести літературний огляд щодо частоти та характеру резистентності бедаквіліну (Bdq) в режимі антимікобактеріальної терапії (АМБТ) хворих на туберкульоз з множинною лікарською стійкістю (МЛС-ТБ).

**Результати.** Одним із головних сучасної фтизіатрії завдань у всьому світі є підвищення ефективності лікування хворих з лікарсько-стійким туберкульозом. Сучасний підхід до лікування хворих на МЛС-ТБ – це режими АМБТ, які включають нові антимікобактеріальні препарати, серед яких Bdq (один із самих високоефективних антимікобактеріальних препаратів – група А). Режими АМБТ з Bdq асоціюються з більш сприятливими наслідками та вищою ефективністю лікування.

Проаналізувавши літературні джерела, насторожує той факт, що за останні роки збільшується кількість повідомлень про стійкість мікобактерій туберкульозу (МБТ) до Bdq, що може призвести до швидкої втрати цього нового препарату. Причинами цього є призначення Bdq пацієнтам із початковою низькою прихильністю до лікування та високою частотою самостійного припинення АМБТ хворими. Паралельно цьому, низька ефективність лікування хворих з МЛС-ТБ пов'язана саме з резистенцією до Bdq.

Достатня кількість дослідників вказують, що у хворих з МЛС-ТБ, які раніше не отримували Bdq, діагностується перехресна стійкість до Bdq і клофазіміну.

Також уже є дані щодо виявлення мутацій у певних генах до Bdq (Rv0678, atpE, RAV, perQ и glpK), застосовуючи переважно секвенування по Сенгеру.

Liu Y. зі співат. вказують на те, що хворі з МЛС-ТБ з набутою стійкістю до Bdq наражаються на більший ризик неефективності АМБТ порівняно з випадками МЛС-ТБ, початково резистентними до Bdq.

Також у літературі є повідомлення щодо додаткової появи у хворих з МЛС-ТБ в процесі застосування Bdq нетуберкульозних мікобактерій (M. abscessus, M. fortuitum,

*M. avium*, *M. intracellulare* та ін.) на тлі здобутої резистентності до Bdq. Така тенденція ще більше насторожує, оскільки несвоєчасне виявлення супутнього мікобактеріозу у хворих з МЛС-ТБ буде додатковим фактором у неефективності лікування даної категорії хворих.

**Висновки.** Частота резистентності МБТ до Bdq (як первинної, так й вторинної) швидко зростає у всьому світі, а хворі наражаються на більший ризик неефективності АМБТ. Тому своєчасна діагностика резистентності МБТ до Bdq із застосуванням інших антимікобактеріальних препаратів з високою та ранньою бактерицидною активністю є достатньо актуальною задачею сьогодення, що дозволить запобігти зниження ефективності АМБТ у хворих з МЛС-ТБ.

## **PURPOSEFUL SEARCH FOR SCAVENGERS AMONG CHEMICAL COMPOUNDS OF VARIOUS CLASSES USING A COMPUTER PROGRAM**

Ryzenko V.P., Ryzhov A.A., Zayats K.A.

Zaporozhye state medical university

It is known that disturbance of the nitroxidergic system and nitrosative stress play an important role in the pathogenesis of ischemic myocardial damage. The cardioprotective properties of modulators of the NO system and antioxidants are described. All this justifies the creation of cardioprotective agents based on NO scavengers. For the first time, based on a new computer program for virtual screening and using machine learning algorithms using the "gradient boosting" model, the use of which made it possible to identify among a number of L-lysine derivatives (structures from the open access of combinatorial libraries) the compound – N6-(1-iminoethyl) – L-lysine dihydrochloride with NO scavenger properties (86% predicted activity). In vitro studies on the model of photoinduced production of NO confirmed the scavenger properties of this radical in N6-(1-iminoethyl)-L-lysine dihydrochloride. Further studies have established that intragastric administration of the compound N6-(1-iminoethyl)-L-lysine dihydrochloride at a dose of 20 mg/kg to rats with experimental myocardial infarction leads to a decrease in mortality, a decrease in ischemic myocardial damage and a decrease in the intensity of nitrosative stress and normalization of thiol-disulfide myocardial systems. Thus, in groups of animals treated with N6-(1-iminoethyl)-L-lysine dihydrochloride, there was a decrease in the activity of MB-CPK and ST2 protein - cardiospecific markers, as well as a decrease in nitrotyrosine, normalization of eNOS/iNOS expression and NOS activity in the cytosolic fraction. Also, the introduction of N6-(1-iminoethyl)-L-lysine dihydrochloride leads to an increase in the level of reduced glutathione and glutathione reductase activity. The advantage of N6-(1-iminoethyl)-L-lysine over mildronate has been established. The anti-ischemic effect of N6-(1-iminoethyl)-L-lysine dihydrochloride is determined by its NO scavenger properties and is aimed at interrupting ROS/SH-dependent mechanisms of myocardial damage.



# НОВІ ПІДХОДИ ДО ЦІЛЕСПРЯМОВАНОГО ПОШУКУ СКАВЕНДЖЕРІВ NO СЕРЕД ХІМІЧНИХ СПОЛУК

Риженко В.П., Рижов О.А., Бухтіярова Н.В., Самура І.Б.  
Запорізький державний медичний університет

**Вступ.** У своєму патогенезі більшість поширених захворювань людини, в тому числі патології серцево-судинної системи, дихальних шляхів, злоякісні новоутворення мають досить чітко окреслену вільнорадикальну фазу. Тому важливим завданням сучасної фармакології є пошук і створення високоефективних антиоксидантів. Для попередньої оцінки антиоксидантної активності розробляються інформаційні технології та комп'ютерні програми для віртуального скринінгу. Тому розробка підходів до створення комп'ютерних програм прогнозу антиоксидантної активності, а саме скавенджерів NO, є перспективним і актуальним напрямком сучасної фундаментальної медицини.

**Мета дослідження** – на підставі комплексного математико-теоретичного підходу і результатів фармакологічних досліджень в ряду похідних ксантину розробити високоселективну програму віртуального скринінгу антиоксидантної активності.

**Результати.** Як об'єкт дослідження було відібрано 347 сполук похідних ксантиніл-7-ацетатних і ксантиніл-8-тіоацетатних кислот та 3-R-гідроксиметилксантинів. Для цих сполук були проведені квантово-хімічні розрахунки наступних енергетичних дескрипторів молекулярних орбіталей, а також проведено дослідження антиоксидантної активності *in vitro* по інгібуванню NO в системі фотоіндукованого окислення нітропрусиду натрію. Надалі проведено розрахунок кореляційної залежності між параметрами квантово-хімічних сполук і АОА по інгібуванню NO. Нами було використано електронно-топологічного підход (сукупності теоретичних концепцій, математичних методів і правил та алгоритмів, що їх реалізують), який дозволяє здійснювати пошук молекулярних фрагментів-ознак активності. Були розраховані квантово-хімічні параметри досліджуваних молекул за допомогою методу CNDO / 2. Розраховані показники енергії граничних орбіталей (НВМО, ВЗМО), показник абсолютної жорсткості молекули, показник абсолютної електричної негативності молекули. На підставі цих даних розраховані показники реактивного індексу. Розрахована залежність антиоксидантної дії (інгібування NO) речовин від їх квантово-хімічних дескрипторів і визначена функція їх залежності. Визначено кореляційну залежність АОА від квантово-хімічних показників. Для створення програмного забезпечення для скринінгу потенційних скавенджерів NO були обрані квантово-хімічні дескриптори. За допомогою алгоритмів машинного навчання з використанням моделі "градієнтного бустінга" створена комп'ютерна програма віртуального скринінгу. Розроблена нова комп'ютерна програма прогнозу є високоефективним інструментом віртуального скринінгу скавенджерів NO в ряду нових синтезованих структурно-східних азагетероциклів, що доведено обчислювальним тестуванням і підтверджено експериментальними дослідженнями.

**Вивод.** Застосування нової комп'ютерної програми для прогнозу антиоксидантної активності дозволило виявити у знову синтезованої сполуки – гідразид 8-бензіламінотеофілілініл-7-оцтової кислоти властивості скавенджера NO, які були підтверджені в дослідах *in vitro* та моделі ішемії міокарду та головного мозку.

## КАРДІОПРОТЕКТИВНІ ВЛАСТИВОСТІ 8-АМІНОПОХІДНИХ β-ГІДРОКСИ-γ-М-ЕТИЛФЕНОКСИПРОПІЛКСАНТИНУ

Самура І.Б., Іванченко Д.Г., Тихоновський О.В.

Запорізький державний медичний університет

Кафедра фармакології та медичної рецептури з курсом нормальної фізіології

Кафедра біологічної хімії

**Вступ.** Попередження і лікування порушень серцевого ритму залишається однією з важливіших аспектів сучасної аритмології. На шляхах пошуку нових ефективних антиаритміків, які позбавлені перш за все негативної кардіодепресивної дії, що притаманна більшості сучасних антиаритміків, все більший інтерес представляють метилксантини. Наразі метилксантини, згідно з міжнародною класифікацією ліків, розглядають як речовини інтермедіантного типу дії, що специфічно взаємодіють з аденозиновими рецепторами.

**Мета дослідження.** Метою дослідження було вивчення антиаритмічної активності вперше синтезованих 8-амінопохідних-7-β-гідрокси-γ-м-етилфеноксипропіл-ксантину (сполуки 1-10).

**Матеріали та методи.** Досліджувані сполуки вводили внутрішньочеревно (*профілактична дія*) або внутрішньовенно (*лікувальна дія*) у дозі 0,02 ЛД<sub>50</sub>. Аритмії моделювали введенням кальцію хлориду 250 мг/кг (*АТ "Біолік", м. Харків, Україна*) та адреналіну тартрату 220 мкг/кг (*Адреналін-Дарниця, 1,8 мг/мл 1 мл в ампулах; ПрАТ "ФФ "Дарниця", м. Київ, Україна*) під нембуталовим (40 мг/кг) наркозом. ЕКГ реєстрували у II стандартному відведенні на комп'ютерному аналізаторі CardioCom-2000 plus (ХАІ). Контролем служили групи інтактних тварин. Оцінювали вплив досліджуваних речовин на ЧСС, показники ЕКГ, частоту виникнення екстрасистолії (ЕС), шлуночкової тахікардії (ЖТ) і фібриляції шлуночків (ФШ).

**Отримані результати.** Проведені дослідження показали, що більшість вивчаємих сполук володіють антиаритмічною та кардіопротективною активністю. Найбільшу антиаритмічну активність серед вивчаємих сполук проявила сполука 4 (3-метил-7-β-гідрокси-γ-м-етилфеноксипропіл-8-морфоліноксантин), що не тільки подовжувала латентний період виникнення CaCl<sub>2</sub> та адреналінових аритмій (у 3,1 та 2,3 рази, відповідно), зменшувала тяжкість і кількість злоякісних порушень серцевого ритму, але й повністю усувала їх виникнення (71,4 та 57,1%, відповідно). Розрахунок коефіцієнту конверсії при CaCl<sub>2</sub> індукованої фібриляції шлуночків свідчить про зміну активності процесів, відповідальних за метаболізм біогенних амінів – декарбоксілювання ДОФА, гідроксилювання дофаміну і метилювання ноорадреналіну.

**Висновок.** Синтезовані 8-амінопохідні-7-β-гідрокси-γ-м-етилфеноксипропілксантину, що володіють кардіопротективними та антиаритмічними властивостями, підвищують електричну стабільність міокарда, є перспективною групою для пошуку нових фармакологічних препаратів з кардіопротективною та антиаритмічною активністю.

# СУЧАСНІ АСПЕКТИ ВИКЛАДАННЯ ФАРМАКОЛОГІЇ ІНОЗЕМНИМ СТУДЕНТАМ МЕДИЧНОГО ТА СТОМАТОЛОГІЧНОГО ФАКУЛЬТЕТІВ

Самура І.Б., Тихоновський О.В.

Запорізький державний медичний університет

Кафедра фармакології та медичної рецептури з курсом нормальної фізіології

**Вступ.** Авторитет української медичної освіти зростає з кожним роком. Поширюється географія студентів-іноземців та їх кількість в медичних ЗВО України. Наразі актуальним стає спрямування організації освітнього процесу на формування професійних та індивідуальних особистісно-зорієнтованих якостей студентів-іноземців медичних ЗВО України.

**Основна частина.** Викладання фармакології іноземним студентам має певні особливості. Під час вивчення розділу з лікарської рецептури враховуються існуючі відмінності правил виписування рецептів у різних країнах світу, тому контрольні завдання включають переважно офіційні лікарські форми (*таблетки, драже, ампули тощо*), менше уваги приділяється виписуванню екстемпоральних лікарських форм. Кафедра ставить перед собою завдання створити максимально сприятливі і комфортні умови для опанування іноземними студентами навчального матеріалу. Різноманітні форми дистанційного навчання, залучені на кафедрі до навчального процесу, демонструють високу ефективність дистанційного навчання для іноземних студентів, які можуть працювати самостійно та відповідально. На кафедрі була впроваджена і активно використовувалась система *Teams* як інструмент навчання, контролю, а також для відпрацювань пропущених занять, підсумкових занять та іспитів. Активно впроваджується в навчальний процес прогресивні методи навчання і контролю (*рішення ситуаційних завдань, ділові ігри, тестовий письмовий та комп'ютерний контроль*), оглядові повідомлення з актуальних питань сучасної медицини, активніше використовуються наявні бібліотечні фонди. Всі аспекти дистанційної роботи кафедри зосереджені на набутті іноземними студентами сучасних знань з номенклатури лікарських засобів, їх фармакокінетики і фармакодинаміки, побічної дії, тактики лікаря при їх передозуванні / отруєнні. Важливим напрямком освіти є універсальність та уніфікація теоретичних знань та практичних навичок, що отримують студенти під час навчання на Україні, з рівнем вимог, необхідних для компетенції високопрофесійного та конкурентоздатного лікаря-фахівця і за її межами.

**Висновок.** Тому вважаємо, що інформатизація медичної освіти у медичних ЗВО, розробки та використання сучасних інформаційних технологій, орієнтованих на реалізацію психолого-педагогічної мети навчання і виховання є важливим напрямком професійної підготовки конкурентоздатного лікаря та дозволяє студентам-іноземцям після закінчення українського медичного ЗВО швидше й ефективніше адаптуватися до реалій сучасного медичного простору та медичних технологій.

## ГЕНІТАЛЬНИЙ ЕНДОМЕТРІОЗ У ПІДЛІТКІВ.

### СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ЛІКУВАННЯ

Сергієнко М. Ю., Сюсюка В. Г., Колокот Н. Г.  
Запорізький державний медичний університет  
Кафедра акушерства і гінекології

У всьому світі ендометріоз вражає приблизно 10 % жінок та 2 % дівчат-підлітків [Zondervan K. T. et al., 2020; Tsonisa O. et al., 2020]. Посідаючи третє місце в структурі гінекологічної захворюваності, ендометріоз продовжує залишатися серйозною проблемою для дослідників і практичних лікарів [Запорожан В.М., Татарчук Т.Ф., Камінський В.В. та ін., 2015]. Він має серйозні соціально-економічні наслідки, може знизити якість життя через сильний біль, втому, депресію, тривожні розлади та розлади сексуального здоров'я та безпліддя. За даними Міжнародної Асоціації Ендометріозу у кожної п'ятої жінки з ендометріозом перші симптоми захворювання виникають до 15 років [Ballweg M. L., 2003]. Але існує проблема з затримкою постановки діагнозу: так з моменту появи перших клінічних ознак захворювання в США вона становить 11,8 років; в Великобританії – 6,7 років [Ballard K. et al., 2006]. Первинна підозра на наявність ендометріозу формується, виходячи з анамнезу, характерних симптомів і ознак, пізніше підкріплюється результатами фізикального обстеження та візуалізаційних методів діагностики, а остаточно підтверджується даними гістологічних досліджень зразків, відібраних під час лапароскопії [Запорожан В. М., Татарчук Т. Ф., Камінський В. В. та ін., 2015; ESHRE, 2022].

При підозрі на ендометріоз призначається емпіричне лікування. У підлітків із важкою дисменореєю та/або болем, пов'язаним з ендометріозом, клініцисти застосовують гормональні контрацептиви або прогестагени у якості гормональної терапії першої лінії. Якщо гормональне лікування не є варіантом, розглядаються нестероїдні протизапальні препарати, як засіб лікування болю. У підлітків з ендометріозом можливе хірургічне видалення ендометріоїдних уражень, однак, частота рецидивуючих симптомів може бути значною. Тому обов'язковим є призначення післяопераційної гормональної терапії протягом принаймні 18-24 місяців. У випадках глибокого ендометріозу рекомендоване більш тривале її застосування [ESHRE, 2022].

**Висновок.** Отже, такий підхід допоможе запобігти розповсюдженню вогнищ ендометріозу та зберегти репродуктивне здоров'я дівчат-підлітків. Терапія має бути тривалою, а саме поки не настане вагітність, якщо вона бажана, та продовжена далі з метою профілактики рецидивів.

## НОВІ ПІДХОДИ ДО КОМПЛЕКСНОЇ ТЕРАПІЇ ВАГІТНИХ ІЗ ЗАТРИМКОЮ РОСТУ ПЛОДА

Сюсюка В.Г., Колокот Н.Г.  
Запорізький державний медичний університет  
Кафедра акушерства і гінекології

Кафедра фармакології та медичної рецептури з курсом нормальної фізіології

Однією з головних причин перинатальної захворюваності і смертності розглядають плацентарні порушення, які супроводжуються метаболічними порушеннями та розвитком затримки росту плода (ЗРП), при якому плід не досягає свого біологічно обумовленого

росту [Коростіль М. О. та співавт., 2016; Ahmad A. et al., 2018]. ЗРП спостерігається приблизно у 5-15% вагітностей [Colson A. et al., 2021; Armengaud J. B. et al., 2021; Melamed N. et al., 2022; Garcia-Manau P., et al., 2022; Xiao C., et al., 2022].

**Мета роботи:** оцінити ефективність і вплив на біохімічні показники та перинатальні наслідки розродження комплексної цитопротективної терапії вагітних з затримкою росту плода.

**Контингент обстежених і методи дослідження.** В дослідженні прийняли участь 93 жінки з одноплідною вагітністю у терміні 28-34 тижні гестації. До I групи (основна) включені 30 вагітні з затримкою росту плода (ЗРП). Діагноз ЗРП встановлено за даними ультразвукового дослідження (УЗД). Для діагностики функціонального стану плода використовувались біофізичні методи. Вагітним даної групи призначена комплексна, цитопротективна терапія, яка включала призначення тіотриазоліну (250 мг в 100 мл 0,9 % розчину натрію хлориду на добу, внутрішньовенно, крапельно) в комплексі з L-аргініном гідрохлоридом (4,2% по 100 мл розчину на добу, внутрішньовенно, крапельно) протягом 10 днів, а надалі з питтьовим розчином L-аргініном аспартатом (4,2 % 5 мл 6 разів на добу) протягом 14 днів. У комплексній терапії вагітні також отримували препарат Флебодія (діосмін 600 мг на добу) з початку терапії протягом 30 днів. Група II (група порівняння) представлена 33 вагітними з ЗРП, ведення вагітності та пологів яких передбачене чинними наказами МОЗ України. Критерієм виключення були важкі соматичні захворювання. Групу III (контрольна) склали 30 вагітних жінок без ЗРП. Середній вік вагітних в I групі склав  $26,1 \pm 1,7$  років, у II –  $27,7 \pm 1,8$  років і  $25,8 \pm 1,0$  років у групі контролю. Різниця в групах за віком, терміном гестації, соціальним та професійним складом встановлено не було ( $p > 0,05$ ). До початку та в динаміці лікування проводилась комплексна оцінка біохімічного гомеостазу, а також проведено аналіз особливостей перебігу вагітності, пологів і стану новонароджених. Оцінювання біохімічних показників у вагітних з ЗРП та без неї було проведено спектрофотометричним визначенням показників окислювальної модифікації білків (ОМБ) та рівня відновленого глутатіону (GSH) в динаміці. Статистична обробка результатів здійснювались з використанням ліцензованих пакетів програм статистичного аналізу «STATISTICA 13».

**Результати досліджень та їх обговорення** Оцінка біохімічних показників в динаміці вагітності, дозволила встановити суттєве прогресування дисбалансу між оксидантами та антиоксидантами серед вагітних II групи. У вагітних I групи, які отримували запропоновану комплексну, цитопротективну терапію, навпаки, встановлено статистично достовірне ( $p < 0,05$ ) зниження показників ОМБ на тлі зростання рівня глутатіону відновленого, що свідчить про її позитивний вплив. Варто відзначити, що біохімічні показники вагітних з ЗРП, які отримували комбіновану терапію, майже не відрізнялися від таких у здорових вагітних (група III), на відміну від показників вагітних з ЗРП, які не отримали відповідну терапію (група II). Аналізуючи особливості перебігу гестації в групах дослідження встановлено, що частота невиношування вагітності (НВ) у II групі склала 39,4 % і значно перевищувала відповідні показники I (20,0 %) та III (16,7 %) груп. Частота дистресу плода в II групі (18,2 %) в 2,7 рази перевищувала відповідний показник I групи (6,7 %), а в III групі він склав 3,3 %. Характеризуючи перинатальні

ускладнення, встановлено значний відсоток неонатальної енцефалопатії та неонатальної жовтяниці у II групі, а саме 33,3 % та 36,4 %, відповідно. У I групі їх частота склала 10,0 % та 3,3 %, відповідно. В структурі перинатальної патології недоношеність мала місце у 21,2 % новонароджених II групи, що в 6 разів перевищувало відповідний показник I групи (3,3 %). Зазначених ускладнень в III групі встановлено не було. На підставі антропометричних вимірювань новонароджених встановлено, що середній показник їх маси в II групі склав  $2162,2 \pm 105,4$  грамів та був статистично достовірно ( $p < 0,05$ ) нижчим за відповідний показник у I ( $2779,2 \pm 103,4$  грамів) та III ( $2914,3 \pm 180,2$  грамів) групах. Частота ЗРП, за масо-ростовими параметрами новонароджених, у II групі була найвищою і склала 88,6 %. Зазначений показник у I та III групах склав 60,0 % та 10,0 %, відповідно.

**Висновки.** Запропонована комплексна цитопротективна терапія, яка включає в себе комбіноване застосування тіотриазоліну та L-аргініну на тлі прийому «Флебодія 600» (що суттєво підвищує протиішемічну, антиоксидатну і ендотеліопротективну дію комплексної терапії) у жінок з затримкою росту плода має позитивний вплив на окислювально-відновлювальний гомеостаз та тіол-дисульфідну рівновагу системи мати-плацента-плід. Перинатальні результати розродження у даного контингенту вагітних характеризуються статистично достовірним ( $p < 0,05$ ) переважанням показників антропометричних вимірювань новонароджених, їх масо-ростових параметрів, а також нижчою частотою неонатальної енцефалопатії та народження недоношених немовлят.

## **ФІТОТЕРАПЕВТИЧНІ ПРИНЦИПИ ЛІКУВАННЯ МАСТОПАТІЇ**

Тихоновський О.В., Самура І.Б., Тихоновська М.А.

Запорізький державний медичний університет

Кафедра фармакології та медичної рецептури з курсом нормальної фізіології

Кафедра патологічної фізіології з курсом нормальної фізіології

Дифузні доброякісні захворювання молочних залоз (мастопатії) відносяться до найбільш поширених у жінок репродуктивного віку. Частота зустрічаємості цього захворювання коливається від 30 до 40%. Ця цифра збільшується до 60% в групі жінок, які мають будь-яку гінекологічну патологію

Актуальність проблеми давно вже не викликає ні в кого сумнівів. Проте лікування хворих мастопатією здійснюється досить рідко і обмежується загальними рекомендаціями.

В більшості своїй такі жінки потрапляють в групу, яку пасивно спостерігають.

У той же час фітотерапія здатна запропонувати методику кардинального вирішення проблеми на всіх стадіях її розвитку.

Основні принципи фітотерапії при мастопатії, на нашу думку мають бути такими:

1. На ранніх етапах розвитку мастопатії, коли клінічна картина характеризується незначними дифузними (невузловими) змінами в молочних залозах, що збігаються з менструацією, мається больовий синдром, лікування може бути обмежене застосуванням зборів лікарських трав, підібраних з урахуванням всіх терапевтичних напрямків.

2. У випадках, коли таке лікування неефективне, а також при вузловій мастопатії основу лікування повинні складати гонадотропні трави, потужні рослинні

імуномодулятори і трави з безпосередньою дією на пухлину. У більшості випадків – це отруйні або сильнодіючі трави, і тому вони повинні застосовуватися в лікарській формі, що забезпечує точність дозування. Кращим варіантом є спиртова настоянка.

3. Для кожної гонадотропної рослини існують свої показання до застосування, і тому має велике значення, яке з них буде призначено в кожному конкретному випадку.

4. Застосування всіх настоянок обов'язковим чином має бути доповнене призначенням відвару трав, підібраних в збір з урахуванням всіх можливих лікувальних напрямків.

5. Крім прийому ліків всередину, необхідно застосовувати також зовнішні засоби на основі трав - мазі, пластирі, примочки, т.і.

6. Лікування повинно бути тривалим, планомірним, із залученням усіх доступних засобів і методів контролю ефективності.

Тривалість такого курсу визначається індивідуально. Якщо ефект основного курсу недостатній і нестійкий, то рекомендується продовжити лікування, змінюючи призначувані настоянки гонадотропних та протипухлинних рослин.

Потрібно відзначити, що лікування мастопатії, а також супутніх патологій цілком можливо здійснити лікарськими рослинами. У деяких ситуаціях траволікування не тільки можливо або допустимо, а взагалі строго обов'язково, і є, по суті, єдиним ефективним терапевтичним методом, до того ж відносно безпечним за умови правильного підбору комбінацій і контролю з боку лікаря, що володіє методом фітотерапії.

## **ЗМІНИ ВМІСТУ БІЛКІВ ТА МАРКЕРІВ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕСУ У МІОКАРДІ ЩУРІВ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТИ ТА МОЖЛИВОСТІ ЇХ КОРЕКЦІЇ ПРЕПАРАТОМ МЕТАБОЛІТНОГО ТИПУ ДІЇ**

<sup>1</sup>Шиш А.М., <sup>2</sup>Максимчук О.В., <sup>1</sup>Жуковська А.С., <sup>1</sup>Лагута Т.І., <sup>1</sup>Портніченко Г.В.,  
<sup>1</sup>Лапікова-Бригінська Т.Ю.

<sup>1</sup>Інститут фізіології імені О.О. Богомольця

<sup>2</sup>Інститут молекулярної біології і генетики НАН України

Найбільшу увагу при цукровому діабеті привертають порушення діяльності серцево-судинної системи, адже відомо, що серцево-судинні захворювання є частим ускладненням, відповідальним за 80% смертей пацієнтів з ЦД. Згідно з сучасними уявленнями оксидативний стрес є одним із ключових механізмів виникнення діабетичної кардіоміопатії, тому широко розглядаються фармакологічні підходи, спрямовані саме на її попередження та корекцію. Проте на даний час все ще не розкриті мембранні механізми дії  $\omega$ -3 ПНЖК та їх роль за умов метаболічних порушень серця при ЦД.

**Метою** нашої роботи було дослідити вплив застосування природного препарату з вмістом  $\omega$ -3 ПНЖК на експресію мембранних білків та маркерів оксидативного стресу у міокарді при експериментальному цукровому діабеті.

**Методи дослідження.** Використано 3 групи тварин: контрольну, діабетичну та діабетичних тварин, які отримували препарат з вмістом  $\omega$ -3 ПНЖК протягом 4 тиж у дозі

0,1 мг / 100 г маси тіла/день. Маркери оксидативного стресу, та експресію СYP2E1 було досліджено біохімічними та молекулярно-біологічними методами.

В результаті наших досліджень виявлено, що за умов експериментального цукрового діабету (ЦД) рівень експресії фосфорильованого білка Сх-43 зменшується у порівнянні з контролем. За цих же умов застосування  $\omega$ -3 ПНЖК відновлює рівень експресії білка Сх-43 до контрольного рівню, що є суттєвим для функціонування каналів. Поряд з цим було виявлено за умов ЦД зниження білка протеїнкінази С-epsilon, яка, як вважають, володіє кардіопротекторними властивостями та від її вмісту залежить фосфорилування білка Сх-43. Так, застосування  $\omega$ -3 ПНЖК призводить до підвищення рівню білка протеїнкінази С-epsilon в серцях щурів за умов цукрового діабету. Також за діабету виявлено дворазове збільшення вмісту СYP2E1 та ознаки оксидативного стресу (дворазове підвищення вмісту МДА та триразове зниження активності каталази, СОД та відновленого глутатіону). Застосування  $\omega$ -3 ПНЖК призводило до незначного зниження експресії СYP2E1, при цьому відбувалось значне відновлення активності антиоксидантної системи та зниження рівня пероксидного окиснення.

**Висновок.** Таким чином, застосування  $\omega$ -3 ПНЖК модулює експресію мембранних білків, нормалізує розподіл та структурні зміни Сх-43, протеїнкінази С-epsilon, відновлює про-антиоксидантний баланс у міокарді, що сприяє попередженню оксидативного ушкодження його структури за умов цукрового діабету.

## **КОМПЛЕКСНА ТЕРАПІЯ ЖІНОК З ЗАГРОЗОЮ ПЕРЕДЧАСНИХ ПОЛОГІВ**

Шевченко А. О., Кирилюк О. Д., Беленічев І. Ф., Круть Ю.Я., Сюсюка В. Г.

Запорізький державний медичний університет

Кафедра акушерства і гінекології

Кафедра фармакології та медичної рецептури з курсом нормальної фізіології

КНП «Обласний перинатальний центр» ЗОР

Актуальність вивчення проблеми невиношування, зокрема передчасних пологів (ПП), зумовлена значною часткою перинатальної та дитячої смертності в їх структурі. Однак, якщо додати до цього медичні наслідки дострокового розродження для матері та психологічні проблеми, що їх переживає вся родина, то стає зрозумілим інтерес наукової спільноти до питань патогенезу і відповідного лікування, а також прогнозування та попередження ПП.

**Матеріали і методи дослідження** Дослідження проведено у Запорізькому державному медичному університеті, на базі КНП «Обласний перинатальний центр» ЗОР. В дослідженні прийняла участь 121 жінка з одноплідною з вагітністю. До основної групи увійшли 43 жінки з загрозою передчасних пологів (ЗПП), які з моменту госпіталізації, у терміні 22-34 тижнів отримували капсули «Утрожестан» (активна речовина – прогестерон натуральний мікронізований) по 200 мг 2 рази на день вагінально (тривалість курсу індивідуальна та залежить від клінічних проявів загрози передчасних пологів) та одночасно супозиторії «Далмаксін» (активна речовина – тіотриазолін) 200 мг 1 раз на день ректально впродовж перших 7-10 днів. Надалі, при відсутності клінічних проявів загрози передчасних



пологів, дозу препарату «Утрожестан» знижували до 200 мг 1 раз на добу вагінально та продовжували до 36 тижнів вагітності. До групи порівняння включені 42 жінки, які отримували лікування загрози згідно чинного Наказу МОЗ (№ 624 від 03.11.2008 р.), та з призначенням препаратів прогестерону. Усі вагітні отримували профілактику РДС плода. Контрольна група представлена 36 жінками з фізіологічним перебігом вагітності та пологів. З метою оцінки ефективності запропонованої терапії, до початку та в динаміці лікування (через 14 діб) вагітним проводилась комплексна оцінка біохімічного гомеостазу, а саме окислювальної модифікації білків (ОМБ) та рівня відновленого глутатіону (GSH), а надалі проведено аналіз особливостей перебігу гестації. Статистична обробка результатів здійснювалась з використанням ліцензованих стандартних пакетів програм багатовимірної статистичного аналізу «STATISTICA 13.0».

**Мета роботи** – оцінити вплив комплексної терапії вагітних із загрозою передчасних пологів з включенням тіотриазоліну та мікронізованого прогестерону.

**Результати досліджень та їх обговорення.** Результати біохімічних досліджень свідчать, що включення до комплексної терапії жінок з ЗПП тіотриазоліну та мікронізованого прогестерону сприяло гальмуванню як спонтанної, так і стимульованої ОМБ, про що свідчить зниження рівня АФГ та КФГ. Гальмування стимульованої ОМБ на тлі підвищення рівня GSH в крові жінок з ЗПП, які отримували запропоновану терапію, свідчить про підвищення їх антиоксидантного статусу за рахунок збільшення активності GSH ланки тіол-дисульфідної системи.

Аналізуючи результат клінічного перебігу пологів встановлено, що частота термінових пологів в основній групі була майже на 20,0 % вищою, ніж у групі порівняння. В контрольній групі всі жінки розроджені у терміні доношеної вагітності. Частота ускладнених пологів, яка склала 25,6 % в основній групі, була в 1,9 разів нижчою за відповідний показник в групі порівняння – 47,6 %. Зростання відсотка ускладнених пологів в групі порівняння відбулося саме за рахунок передчасних пологів, частота яких склала 40,5 %. Відповідний показник в основній групі був в 2,2 рази нижчим і становив 18,6 %. Дуже ранні передчасні пологи (менше ніж 28 тижнів) в основній групі, завдяки своєчасному скеруванню пацієнток і призначеному лікуванню відсутні, а в групі порівняння таких випадків зафіксовано 2 (4,7 %). Частота дистресу плода в основній групі склала 4,7 % проти 7,1 % в групі порівняння. Частота абдомінального розродження в основній групі була нижчою, ніж в групі порівняння, і склала 11,6 % та 16,7 % відповідно. Серед жінок контрольної групи ускладнень у пологах не було. Характеризуючи структуру та частоту перинатальної патології встановлено, що її відсоток в групі порівняння був вищим, ніж в основній групі і становив 52,4 % проти 30,2 % відповідно. Такі результати обумовлені зниженням відсотка народження недоношених немовлят в основній групі (18,6 %) відносно групи порівняння (40,5 %). У структурі захворювань групи порівняння провідними були неонатальна жовтяниця та неонатальна енцефалопатія (33,3 % та 14,3 %), що в 2 та 3 рази відповідно перевищували ці показники в основній групі (16,3 % та 4,7 %). Синдром дихальних розладів в групі порівняння (19,0 %) в 2,7 рази переважав відповідний показник основної групи (7,0 %).

**Висновки.** За результатами проведеного дослідження встановлено, що запропонована комплексна терапія (мікронізований прогестерон – вагінальні капсули

«Утрожестан» та тіотриазолін – супозиторії «Далмаксін») загрози передчасних пологів у терміні 22-34 тижні мала позитивний вплив на їх окислювально-відновлювальний гомеостаз, акушерські та перинатальні результати розродження. Так, частота ускладнених пологів склала 25,6 % в основній групі і була в 1,9 разів нижчою за відповідний показник у групі порівняння – 47,6 %, що обумовлено зниженням відсотка передчасних пологів (18,6 % проти 40,5 %,  $p < 0,05$ ). Запропонована комплексна терапія вплинула і на зниження перинатальної захворюваності в основній групі (30,2 %) відносно групи порівняння (52,4 %), а саме – зниження народження недоношених немовлят (18,6 % проти 40,5 %,  $p < 0,05$ ), неонатальної енцефалопатії (4,7% проти 14,3%,  $p < 0,05$ ) та неонатальної жовтяниці (16,3 % проти 33,3 %,  $p < 0,05$ ). Слід зазначити, що при застосуванні препаратів «Утрожестан» та «Далмаксін» не було виявлено алергічних реакцій та будь-яких побічних ефектів.

## ЗМІСТ

НАШ ВЧИТЕЛЬ - ВІКТОР ВОЛОДИМИРОВИЧ ДУНАЄВ .....	3
Беленічев І.Ф., Білай І.М., Крайдашенко О.В., Бухтіярова Н.В., Красько М.П.	
КАФЕДРА ФАРМАКОЛОГІЇ ТА МЕДИЧНОЇ РЕЦЕПТУРИ З КУРСОМ НОРМАЛЬНОЇ ФІЗІОЛОГІЇ ЗАПОРІЗЬКОГО ДЕРЖАВНОГО МЕДИЧНОГО УНІВЕРСИТЕТУ .....	6
Беленічев І.Ф., Павлов С.В., Бухтіярова Н.В., Самура І.Б., Моргунцова С.А.	
НООТРОПНІ ЕФЕКТИ ІНТРАНАЗАЛЬНОГО ВВЕДЕННЯ ІL-1В АНТАГОНІСТА (РАІL) ПІСЛЯ МОДЕЛЮВАННЯ ОНМК.....	48
Алієва О.Г., Бурлака Б.С., Супрун Е.В., Бурмистрова Л.М.	
THE NEUROPROTECTIVE EFFECT OF (S)-2,6-DIAMINOHEXANE ACID 3-METHYL-1,2,4-TRIASOLILE-5-TYOACETATE (ANGIOLIN) IN DEPRIVATION OF THE SYSTEM'S LEVEL OF RESTORED GLUTATHIONE IN VITRO .....	48
Belenichev I.F., Kucherenko L.I., Gorchakova N.A., Bukityarova N.V., Varvanskyi P.A.	
ВПЛИВ НОВОГО В-АДРЕНОБЛОКАТОРА З NO-МОДУЛЮЮЧИМ ЕФЕКТОМ «ГІПЕРТРИЛ» НА ФОРМУВАННЯ ДИСФУНКЦІЇ МІТОХОНДРІЙ У МІОКАРДІ SHR.....	49
Беленічев І.Ф., Кучеренко Л.І., Гончаров А.В., Горчакова Н.О., Борисова В.Д.	
АНТИОКСИДАТНІ МЕХАНІЗМИ НЕЙРОПРОТЕКТИВНОЇ ДІЇ HSP70 .....	50
Беленічев І.Ф., Павлов С.В., Бухтіярова Н.В., Алієва О.Г., Доценко Є.С.	
ПІДХОДИ ДО ПІДВИЩЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ЛЕКЦІЙНИХ ЗАНЯТЬ НА КАФЕДРАХ МЕДИКО-БІОЛОГІЧНОГО ПРОФІЛЮ .....	51
Беленічев І.Ф., Павлов С.В., Бухтіярова Н.В., Єгоров А.А., Морозова О.В., Бесараб Г.І., Кучковський О.М., Риженко В.П.	
ЗАСТОСУВАННЯ НОВИХ ОРГАНІЗАЦІЙНО-УПРАВЛІНСЬКИХ ІННОВАЦІЙ ПРИ ПРОВЕДЕННІ ВНЕАУДИТОРНОЇ ЧАСТИНИ САМОСТІЙНОЇ РОБОТИ ТА ОПТИМІЗАЦІЇ МОЛОДІЖНОЇ НАУКИ .....	53
Беленічев І.Ф., Павлов С.В., Ядловський О.Є., Бухтіярова Н.В., Риженко В.П., Робота Д.С.	
ВИКЛАДАННЯ КЛІНІЧНОЇ ФАРМАЦІЇ З ВИКОРИСТАННЯМ ДИСТАНЦІЙНИХ ФОРМ НАВЧАННЯ .....	54
Білай І.М., Білай А.І.	
КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ КВЕРТИНУ ПРИ СЕЧОКАМ'ЯНІЙ ХВОРОБІ, АСОЦІЙОВАНИЙ З МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ .....	55
Білай С.І., Білай І.М.	
АНАЛЬГЕТИЧНА ТА ПРОТИЗАПАЛЬНА АКТИВНІСТЬ НОВИХ ПОХІДНИХ ІМІДАЗО[1,2-а]АЗЕПІНІВ.....	56
Бобкова Л.С., Демченко А.М., Козир В.А., Суворова З.С., Лук'янчук В.Д., Ядловський О.Є.	
INTERNATIONAL HARMONIZATION OF NOMENCLATURE AND DIAGNOSTIC CRITERIA: MODERN PROBLEMS AND TASKS .....	57
Bondarenko L.B., Serhiichuk N.M., Kalachinskaya M.M.	
ГЕНОТОКСИЧНИЙ ВПЛИВ ЧЕМЕРИЧНОЇ ВОДИ НА ССАВЦІВ .....	58
Бондаренко Л.Б., Блажчук І.С., Карацуба Т.А., Коваленко В.М.	
ЕКСПРЕСІЯ ГЕНІВ appB, appX У ESCHERICHIA COLI ЗА ДІЇ ПОХІДНОГО АДАМАНТАНУ .....	58
Вринчану Н.О., Зелена Л.Б., Гуменюк Н.І., І.О. Бойко, Короткий Ю.В.	
ПРОФІЛАКТИКА ЗАТРИМКИ РОСТУ ПЛОДА У ВАГІТНИХ З ХРОНІЧНОЮ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ .....	59
Дейніченко О. В., Круть Ю. Я., Сюсюка В. Г.	
МЕХАНІЧНА ЧУТЛИВІСТЬ ГЛАДЕНЬКИХ МІОЦИТІВ ДЕТРУЗОРА ОПОСЕРЕДКОВАНА ФУНКЦІОНУВАННЯМ PIEZO1/TREK-1 АЛЕ НЕ TRPV4 КАНАЛІВ.....	60
Сльяшов С.І., Шаропов Б.Р., Даньшина А.О., Шуба Я.М.	
ІНДУКЦІЯ ПРОЛІФЕРАЦІЇ КЛІТИН НЕДРІБНОКЛІТИННОГО АДЕНОКАРЦИНОМИ ЛЕГЕНІВ A549 ШЛЯХОМ ФОТОВИВІЛЬНЕННЯ НІКОТИНУ .....	61
Кравчук Д.І., Соткіс Г.В., Щербатюк М.М., Кравчук Р.М., Назаренко В.Г., Горбик П.П., Шуба Я.М.	
ВПЛИВ ПРИДОКСАЛЬ-5-ФОСФАТУ НА ГУСТИНУ ТРАНСМЕМБРАННИХ СТРУМІВ АТФ-ЧУТЛИВИХ КАЛІЄВИХ КАНАЛІВ КАРДІОМІОЦИТІВ НЕОНАТАЛЬНИХ ЩУРІВ.....	62
Кравчук Л.І., Козак Т.О., Стругинський Р.Б., Шуба Я.М.	
ЕФЕКТИВНІСТЬ ПОХІДНОГО ДИФОСФАНАТОГЕРМАНАТУ З НІАЦИНОМ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВІЙ ТРАВМІ НА ТЛІ ХРОНІЧНОЇ АЛКОГОЛЬНОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ .....	63
Кресюн В.Й., Годован В.В., Кресюн Н.В.	

МЕТОД «CASE-STUDY» ЯК СКЛАДОВА ВИВЧЕННЯ ФАРМАКОЛОГІЇ У ФОРМУВАННІ ЗАСАД КЛІНІЧНОГО МИСЛЕННЯ.....	64
Кучер Т.В.	
ЕФЕКТИВНІСТЬ ДАПАГЛІФЛОЗИНУ НЕЗАЛЕЖНО ВІД ФВ ЛІШ У ХВОРИХ З СН.....	65
Лисенко О.К., Морозова О.В.	
STRATEGIES FOR DISTANCE LEARNING WHILE AT WAR.....	65
Makyeyeva L.V., Aliyeva O.G., Popazova O.O., Pototska O.I., Gromokovska T.S., Tavrog M.L., Popko S.S.	
ЕФЕКТИВНІСТЬ ПОХІДНОГО ДИФОСФАНАТОГЕРМАНАТУ З НІАЦИНОМ INFLUENCE OF PHARMACOLOGY DRUGS ON THE FORMS OF BLOOD ELEMENTS.....	66
Maskaeva V.S., Filkevych O.O., Sokolovska I.A.	
EFFECT OF GOLD NANOCOMPOSITES AND QUERCETIN TREATMENT ON MALE REPRODUCTIVE FUNCTION ....	67
Muzychenko A.S., Vinogradova-Anyk A.A., Kaleynikova O.N., Blashkiv T.V.	
KLOTNO PROTEIN SYNTHESIS INDUCTORS CARDIO PROTECTIVE EFFECT IN EXPERIMENTAL ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION.....	68
Pavlov S.V., Nikitchenko J.V., Robota D.V.	
ДЕЯКІ АСПЕКТИ ТЕРАПЕВТИЧНОЇ ДІЇ КОМБІНАЦІЇ ТІОТРИАЗОЛІНУ З L-АРГІНІНОМ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ХРОНІЧНОМУ ГЕНЕРАЛІЗОВАНОМУ ПАРОДОНТИТІ .....	69
Пархоменко Д. П.	
SOME ASPECTS OF THE NEUROPROTECTIVE ACTION OF ANGIOLIN AND CEREBROCURIN AFTER PRENATAL ALCOHOLIZATION .....	70
Popazova O.O., Bukhtiyarova N.V., Varavka I.P.	
АКТУАЛЬНІСТЬ ВИВЧЕННЯ РЕЗИСТЕНТНОСТІ БЕДАКВІЛІНУ В РЕЖИМІ АНТИМІКОБАКТЕРІАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ З МНОЖИННОЮ ЛІКАРСЬКОЮ СТІЙКІСТЮ .....	71
Разнатовська О.М.	
PURPOSEFUL SEARCH FOR SCAVENGERS AMONG CHEMICAL COMPOUNDS OF VARIOUS CLASSES USING A COMPUTER PROGRAM .....	72
Ryzhenko V.P., Ryzhov A.A., Zayats K.A.	
НОВІ ПІДХОДИ ДО ЦІЛЕСПРЯМОВАНОГО ПОШУКУ СКАВЕНДЖЕРІВ ПОСЕРЕД ХІМІЧНИХ СПОЛУК .....	73
Риженко В.П., Рижев О.А., Бухтіярова Н.В., Самура І.Б.	
КАРДІОПРОТЕКТИВНІ ВЛАСТИВОСТІ 8-АМІНОПОХІДНИХ β-ГІДРОКСИ-γ-М-ЕТИЛФЕНОКСИПРОПІЛКСАНТИНУ.....	74
Самура І.Б., Іванченко Д.Г., Тихоновський О.В.	
СУЧАСНІ АСПЕКТИ ВИКЛАДАННЯ ФАРМАКОЛОГІЇ ІНОЗЕМНИМ СТУДЕНТАМ МЕДИЧНОГО ТА СТОМАТОЛОГІЧНОГО ФАКУЛЬТЕТІВ.....	75
Самура І.Б., Тихоновський О.В.	
ГЕНІТАЛЬНИЙ ЕНДОМЕТРІОЗ У ПІДЛІТКІВ. СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ЛІКУВАННЯ.....	76
Сергієнко М.Ю., Сюсюка В.Г., Колокот Н.Г.	
НОВІ ПІДХОДИ ДО КОМПЛЕКСНОЇ ТЕРАПІЇ ВАГІТНИХ ІЗ ЗАТРИМКОЮ РОСТУ ПЛОДА.....	76
Сюсюка В.Г., Колокот Н.Г.	
ФІТОТЕРАПЕВТИЧНІ ПРИНЦИПИ ЛІКУВАННЯ МАСТОПАТІЇ .....	78
Тихоновський О.В., Самура І.Б., Тихоновська М.А.	
ЗМІНИ ВМІСТУ БІЛКІВ ТА МАРКЕРІВ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕСУ У МІОКАРДІ ЩУРІВ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТИ ТА МОЖЛИВОСТІ ЇХ КОРЕКЦІЇ ПРЕПАРАТОМ МЕТАБОЛІТНОГО ТИПУ ДІЇ .....	79
Шиш А.М., Максимчук О.В., Жуковська А.С., Лагута Т.І., Портніченко Г.В., Лапікова-Бригінська Т.Ю.	
КОМПЛЕКСНА ТЕРАПІЯ ЖІНОК З ЗАГРОЗОЮ ПЕРЕДЧАСНИХ ПОЛОГІВ.....	80
Шевченко А. О., Кирилюк О. Д., Беленічев І. Ф., Круть Ю.Я., Сюсюка В. Г.	

ДЛЯ НОТАТОК

Замовлення № 9550. Тираж 50 примірників  
Видавництво Запорізького державного медичного університету,  
м. Запоріжжя, пр.-т Маяковського, 26