

УДК 616.272.2/.7

Ігор БЄЛЕНІЧЕВ

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

ORCID: 0000-0003-1273-5314**Надія ГОРЧАКОВА**

доктор медичних наук, професор кафедри фармакології та клінічної фармакології, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, бульвар Тараса Шевченка, 13, Київ, Україна, 01601 (gorchakova.na21@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-7240-5862**Олег КУЧКОВСЬКИЙ**

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

ORCID: 0000-0002-0548-0029**Віктор РИЖЕНКО**

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

ORCID: 0000-0003-3466-7148**Ірина ВАРАВКА**

кандидат медичних наук, директорка, Комунальний заклад «Запорізький медичний фаховий коледж» Запорізької обласної ради, Орхівське шосе, 14, Запоріжжя, Україна, 69600

Павло ВАРВАНСЬКИЙ

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

Елла ГОРОВА

кандидат медичних наук, доцент, доцент загальноузовівської кафедри фізичного виховання, спорту і здоров'я людини, Таврійський національний університет ім. В.І. Вернадського, вул. Джона Маккейна, 33, м. Київ, Україна, 01042 (gogova.ella@tnti.edu.ua)

ORCID: 0000-0003-0259-5469

DOI 10.33617/2522-9680-2022-3-27

Бібліографічний опис статті: Беленічев І., Горчакова Н., Кучковський О., Риженко В., Варавка І., Варванський П., Горова Е. (2022). Принципи метаболіотропної терапії у педіатричній практиці. Клініко-фармакологічна характеристика сучасних метаболіотропних засобів (частина 1). *Фітотерапія. Часопис*, 3, 27–48, doi: 10.33617/2522-9680-2022-3-27

**ПРИНЦИПИ МЕТАБОЛІОТРОПНОЇ ТЕРАПІЇ У ПЕДІАТРИЧНІЙ ПРАКТИЦІ.
КЛІНІКО-ФАРМАКОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА СУЧАСНИХ
МЕТАБОЛІОТРОПНИХ ЗАСОБІВ (ЧАСТИНА 1)**

У статті автори на підставі власних досліджень, а також базуючись на результатах інших учених, дали уявлення про такі поняття, як «метаболіотропна терапія» та «метаболітні та метаболіотропні лікарські засоби», їхнє місце у базовій терапії захворювань, серцево-судинної системи, ЦНС, гепатобіліарної системи тощо. Надано класифікацію метаболіотропних засобів залежно від їхньої хімічної структури та механізму дії. Описано загальний принцип дії метаболіотропних засобів. Докладно описано молекулярні та біохімічні механізми енерготропної, антиоксидантної, нейропротективної, стреспротективної, кардіопротективної дії арахідонової кислоти, ліпосом, препаратів магнію, мексидолу, L-лізину, L-карнітину та таурину. Надано експериментальне обґрунтування застосування метаболіотропних засобів у неонатології

та педіатрії. Описано особливості призначення цих препаратів у педіатричній практиці: показання до застосування, особливості дозування та можливі побічні реакції.

Ключові слова: метаболітні та метаболітотропні лікарські засоби, класифікація, препарати магнію, арахідонової кислоти, таурину, L-лізину, L-карнітину.

Igor BELENICHEV

Dr. able of Medicine, Full Professor, Head of the Department of Pharmacology and Medical Formulation with Course of Normal Physiology, Zaporizhzhia State Medical University, Stalevariv str., 31, Zaporizhzhia, Ukraine, 69035 (i.belenichev1914@gmail.com)

ORCID: 0000-0003-1273-5314

Nadezhda GORCHAKOVA

Dr. able of Medicine, Full Professor, Bogomolets National Medical University, Taras Shevchenko blvd., 13, Kyiv, Ukraine, 01601 (gorchakova.na21@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-7240-5862

Oleh KUCHKOVSKIY

Dr. able of Medicine, Full Professor, Bogomolets National Medical University, Taras Shevchenko blvd., 13, Kyiv, Ukraine, 01601 (gorchakova.na21@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-0548-0029

Victor RYZHENKO

PhD in Biology, Teacher Assistant at the Department of Medical and Pharmaceutical Informatics and Advanced Technologies, Zaporizhzhia State Medical University, Stalevariv str., 31, Zaporizhzhia, Ukraine, 69035 (ryzhenko.vp1@gmail.com)

ORCID: 0000-0003-3466-7148

Iryna VARAVKA

PhD in Medicine, Director, Zaporizhzhia Regional Council Municipal Institution “Zaporizhsky Medical College”, Orikhivske shose, 14, Zaporizhzhia, Ukraine, 69600

Pavlo VARVANSKIY

Head of the Department of Pharmacy, Industrial Pharmacy Laboratory Diagnostics of Zaporizhzhia Regional Council Municipal Institution “Zaporizhsky Medical College”, Orikhivske shose, 14, Zaporizhzhia, Ukraine, 69600 (vincoslav@ukr.net)

Ella GOROVA

PhD in Medicine, Associate Professor, Associate Professor at the Department of Physical Education, Sports and Health, Taurida National University named after V.I. Vernadsky, Dzhona Makkeina str., 33, Kyiv, Ukraine, 01042 (gorova.ella@tnu.edu.ua)

ORCID: 0000-0003-0259-5469

DOI 10.33617/2522-9680-2022-3-27

To cite this article: Belenichev, I., Gorchakova, N., Kuchkovskiy, O., Ryzhenko, V., Varavka, I., Varvanskyi, P., Gorova, E. (2022). Pryntsyvy metabolitotropnoi terapii u pedyatrychnii praktytsi. Kliniko-farmakolohichna kharakterystyka suchasnykh metabolitotropnykh zasobiv (chastyna 1) [Principles of metabolithotropic therapy in pediatric practice. Clinical and pharmacological characteristics of modern metabolithotropic agents (part 1)]. *Fitoterapiia. Chasopys – Phytotherapy. Journal*, 3, 27–48, doi: 10.33617/2522-9680-2022-3-27

PRINCIPLES OF METABOLITHOTROPIC THERAPY IN PEDIATRIC PRACTICE. CLINICAL AND PHARMACOLOGICAL CHARACTERISTICS OF MODERN METABOLITHOTROPIC AGENTS (PART 1)

In the article, the authors, based on their own research, as well as based on the results of other scientists, gave an idea of such concepts as metabolithotropic therapy and metabolic and metabolitotropic drugs, their place in the basic therapy of diseases, the cardiovascular system, the central nervous system, the hepatobiliary system, etc. The authors provided a classification of metabolitotropic

agents depending on their chemical structure and mechanism of action. The general principle of action of metabolotropic agents is described. Molecular and biochemical mechanisms of energizing, antioxidant, neuroprotective, stress-protective, cardioprotective action of arachidonic acid, liposomes, magnesium preparations, mexidol, L-lysine, L-carnitine and taurine are described in detail. The article provides an experimental rationale for the use of metabolotropic agents in neonatology and pediatrics.

Key words: *metabolic and metabolotropic drugs, classification, preparations of magnesium, arachidonic acid, taurine, L-lysine, L-carnitine.*

1.1. Загальні принципи дії метаболіотропних засобів

У кінці ХХ – на початку ХХІ ст. увагу клініцистів стали привертати метаболічні препарати, подібні за структурою компонентам організму, та метаболіотропні засоби, які переважно впливають на обмін речовин (Galenko-Yaroshevsky et al., 2001).

У більшості із цих метаболіотропних препаратів є лише незначний інтервал між констатацією коливань метаболізму і зміною функції міокарда, печінки, нервової системи. Таким чином, ці препарати, впливаючи на вищевказані органи і системи, можуть мати кардіо-, нейро-і гепатотропні ефекти. В одних метаболічних препаратах протекторна дія щодо життєво важливих систем і органів проявляється рівною мірою, в інших – переважає вплив на один субстрат. Деякі метаболічні та метаболіотропні препарати також діють на імунну систему і кровотворення.

Метаболічні нейропротектори можуть включатися у фармакотерапію широкого спектра захворювань центральної нервової системи, починаючи зі зменшення проявів хронічної втоми, астенії, погіршення пам'яті, так і під час лікування хворих з алкогольною, наркотичною залежністю, у результаті токсичного впливу ксенобіотиків, іонізуючого опромінення, при явищах ішемії мозку, передінсультних станах за помірної церебральної недостатності, у тому числі вікового характеру. Для підвищення стійкості мозкової тканини проти впливу хімічних і фізичних факторів, особливо при гіпоксії і гіпоксії мозку, регулюватися повинні ті біохімічні шляхи, які позначені в методичних рекомендаціях Державного експертного центру МОЗ України.

Поняття «**метаболічна терапія**» у широкому сенсі включає спрямований вплив на обмін речовин у клітинах і тканинах природними медіаторами нервової і гуморальної регуляції метаболізму, самими метаболітами та їхніми аналогами. У плані раціональної класифікації лікарських засобів цього типу дії заслуговує на увагу їх поділ на засоби регуляції метаболізму, що реалізують свій ефект через посередників, і препарати ідентичні або близькі за структурою до біосубстратів – постійних учасників обміну речовин. Остання група засобів, які впливають на енергетичний і пластичний обмін у мембранних структурах, цитоплазмі та органелах клітини на молекулярному рівні, і може бути позначена як ме-

таболіти та їхні аналоги. До них належать продукти метаболізму, які є субстратами енергетичного обміну і синтезу структурних елементів клітини або регуляторами цих процесів. Під метаболітами розуміють проміжні продукти обміну речовин і кофактори ферментів, а також кінцеві продукти обміну речовин і ензими, які каталізують реакції, точніше належать до метаболічних та метаболіотропних лікарських засобів.

1.2. Основні аспекти використання метаболітів у фармакотерапії

Розрізняють три основні напрями застосування метаболітів у лікувальній практиці:

- замісна терапія (уведення біосубстрата за його дефіциту);
- регуляція (стимуляція, гальмування) метаболізму, у тому числі за спадкових порушень обміну речовин (галактоземія, фенілкетонурія та ін.);
- застосування метаболітів для вибіркової доставки активного компонента препарату (кондукторна функція), модифікування його фармакокінетики або зниження токсичності.

Замісна терапія забезпечує поповнення нестачі метаболітів, необхідних для енергетичного і пластичного обміну клітини, хоча багато з метаболічних з'єднань не стали препаратами. Зокрема, за порушень біоенергетики міокарда в останні 10–15 років виявлено позитивний ефект субстратів гліколізу (фруктозо-1,6-дифосфат фосфоенолпіруват, гексозофосфат та ін.), циклу трикарбонових кислот (сукцинат-, малат-, альфа-кетоглутарат), креатинфосфату, глутамінової та аспарагінової амінокислот та інших препаратів типу метаболітів (Chekman et al., 2016).

У метаболічній терапії досить широко застосовуються такі амінокислоти, як метіонін, цистеїн, продукт його перетворення таурин, аргінін, лізин, гліцин, триптофан, гістидин, а також глутамінова і аспарагінова амінокислоти, гамма-аміноасляна. Гідролізати і суміші амінокислот знайшли застосування у складі розчинів для парентерального харчування. Для біосинтезу білка використовуються лише L-амінокислоти. Правообертальні ізомери амінокислот у переважній більшості біологічно інертні й у силу різких відмінностей стереоструктури не можуть включатися в обмінні процеси. Є відомості про ефективність в експериментах препаратів DL-амінокислот, наприклад суфан, який проявляє кар-

діотонічну активність, містить DL-триптофан та L-глутамінову кислоту.

Для синтезу нуклеїнових кислот і скорочувальних білків міокарда відомі спроби використання як пластичний матеріал пуринові і піримідинові основи, попередники та стимулятори синтезу нуклеїнових кислот (фолієва кислота, ціанокобаламін) і засобів енергозабезпечення синтезу (АТФ, КФ).

Певну групу засобів замісної терапії становлять кофактори ферментів. Коферменти є низькомолекулярними органічними сполуками і, як правило, включають гетероатоми і систему π-зв'язків. Виділяють умовно дві основні функції коферментів:

– каталіз перетворень субстрату специфічним ферментним білком, з негайною регенерацією кофермента (ФАД, ФМН, тіамінфосфат та ін.) або участю його в ролі косубстрата (НАДФ, НАД та ін.), з подальшою регенерацією кофермента іншим ферментом у сполученій реакції;

– активацію субстрата з утворенням реакційноздатної сполуки типу ацетил-коферменту-А і перенесення його до іншої ферментної системи з регенерацією кофермента.

За хімічною структурою коферменти поділяються на три основні групи:

- коферменти гетероциклічного ряду (тетрагідрофолієва кислота, нуклеозидфосфати і їх похідні НАД, НАДО, ФАД, ФМН, Ко-А та ін.);
- коферменти ароматичної структури – убіхінон;
- коферменти аліфатичного ряду – ліпоева кислота, глутатіон та ін.

При низці захворювань спостерігається виражене локальне зниження рівня коферментів, у зв'язку з чим правомірні спроби застосування з лікувальною метою таких коферментів, як фолієва кислота, кокарбоксілаза, ціанокобаламін, ліпоева кислота та ін.

Регуляція метаболізму. Стимуляція метаболізму може бути досягнута призначенням коферментів, які метаболізують накопичувані продукти за ускладнення їх подальших перетворень у результаті гіпоксії або дії інших факторів.

За накопичення кетокислот у міокарді можливе призначення кокарбоксілази для усунення явища місцевого ацидозу і відновлення процесу утворення ацетил-Ко-А.

Метаболіти в терапії спадкових розладів обміну речовин

Успіхи патобіохімії у вивченні низки спадкових порушень обміну амінокислот та інших генетичних ензимопатій (inborn errors of metabolism) у дітей відкрили ефективні можливості корекції метаболізму при деяких із цих захворювань.

Розрізняють два аспекти паліативної корекції генної патології обміну речовин:

– підвищення активності ферментів, зниження їхніх функцій, що зумовлено дефіцитом необхідних компонентів реакційного середовища, які виникають у результаті мутаційних змін при рецесивно спадковій недостатності фенілаланінгідроксилази, тирозинази, гомогентінази, галактозо-1-фосфат-уридилтрансферази та інших форм генетичної ферментної недостатності;

– обмеження введення ззовні матеріалів, утилізація яких порушена (галактоза, фенілаланін) або при ускладненні їх подальшого метаболізму (глікогенна хвороба – хвороба Гірке).

В останні роки інтенсивно розвивається напрям, пов'язаний із корекцією метаболізму за рахунок біотехнологічного синтезу і використання модуляторів ендогенних біорегуляторів (Chekman et al., 2016). Успіхи у цій сфері пов'язані з відкриттям і детальним дослідженням таких сполук, як модулятори ендотеліального синтезу NO, кальцитонін-ген-зв'язаний пептид, кальмодулін, вазоактивний, інтестинальний поліпептид, урокортин – ендогенний поліпептид із протишемичною активністю і низки інших біологічно високоактивних і вибірково діючих пептидів.

Найбільші досягнення генної терапії у сфері кардіофармакології пов'язані з використанням факторів стимуляції ангиогенезу в зоні розвитку міжкоронарних анастомозів.

Гальмування метаболізму за принципом зворотного зв'язку. Аналоги метаболітів, окрім прямого включення в обмін речовин, можуть функціонувати як репресори. За високого вмісту в клітині пуринів і піримідинів гальмується їх синтез, надлишок гістидину пригнічує активність першого із семи ферментів, які беруть участь у біосинтезі цієї амінокислоти з рибозо-5-фосфату і АТФ, великі дози уридину гальмують синтез оротової кислоти. Цей універсальний механізм ауторегуляції метаболізму є одним із потенційно можливих шляхів корекції обміну речовин, при генетичних розладах метаболізму і має особливу актуальність під час пошуку антиметаболітів, які застосовуються в хіміотерапії.

1.3. Сучасні метаболітні препарати

Метаболітні препарати займають сьогодні значне місце в загальній клінічній практиці. Більшість із них є малотоксичними сполуками, що дає змогу проводити лікування, варіюючи дози в широкому діапазоні і забезпечуючи зазвичай одночасний вплив на різні системи організму (Galenko-Yaroshevsky et al., 2001; Chekman et al., 2007–2019).

Єдиної класифікації метаболічних препаратів досі немає. Разом із тим усю безліч лікарських засобів, які використовуються в експериментальній і клінічній фармакології, доцільно розділити на такі групи, хоча поділ є умовним, один і той самий препарат може належати до різних груп.

Препарати метаболічного типу дії

Субстрати енергетичного обміну

Макроергічні сполуки і їх компоненти: АТФ, АТФ-лонг, аденозин, інозин (рибоксин), креатин-фосфат (неотон) та ін.

Метаболіти гліколізу і пентозофосфатного циклу: гліцеральальдегід-3-фосфат, фруктоза-1.6-дифосфат, гексозофосфат, фосфо-енолпіруват та ін. (експеримент).

Субстрати циклу трикарбонових кислот:

Бурштинова кислота та її похідні (лімонтар, реамберин, мексидол, Мексикор, яктон)

Маленова кислота і її похідні (стимол-цитруліна малонат, калію малонат, натрію малонат, малонат цитруліна)

Альфа-кетоглютарова і фумарова кислоти (експеримент).

Ферменти енергетичного обміну:

Нікотинамід

Нікотинаміддинуклеотид (експеримент).

Компоненти дихального ланцюга:

Рибофлавін

Нікотинамід

Цитохром С

Убіхінон (коензим Q).

Субстрати і модулятори ліпідного обміну

Субстрати обміну ліпідів: фосфоліпіди (есенціяле), ліпін.

Модулятори ліпідного обміну: карнітин та препарат, що його містить (кардонат), триметазидин, мілдронат.

Антиоксиданти: (тіотриазолін, кверцетин, мексидол, емоксипін, ритмокор, корвітин, ліпофлавін та ін.).

Засоби корекції білкового обміну

Пуринові та піримідинові основи й їхні похідні: (метилурацил, фолієва і оротова кислоти, калію оротат, магнерот, нуклеїнат натрію, інозин).

Амінокислоти і препарати, які їх містять: аспаркам (панангін), метіонін, ацетилцистеїн, таурин (діакор), кратал, аргінін, гліцин, L-лізину-есцинат.

Дипептиди та інші амінокислоти та їх похідні: карнозин, даларгін, ноопент та ін.

Модулятори NO-синтази: L-аргінін, глутаргін, кораргін, цитрагінін та ін.

ГАМК та її похідні: (аміналон, пікамілон, ноофен, пантогам, фенотропіл мемоплант) та ін.

Гормональні препарати.

Ферментні препарати, крім зазначених вище.

Вітамінні препарати, крім зазначених вище.

Макроергічні сполуки та їхні похідні не втрачають свого значення.

Аденілові нуклеотиди – високоенергетичні сполуки, які виконують роль переносчиків фосфорильних груп АТФ, яка необхідна для різних реакцій, у тому числі синтезу білків і нуклеїнових кислот, є джерелом енергії під час скорочення м'язових волокон, а також забезпечує роботу трансмембранних насосів. Лише для забезпечення насосної функції серця міокард щодоби генерує близько 36 кг АТФ. Хоча АТФ першою серед компонентів аденілових нуклеотидів була застосована в клінічній практиці, ставлення клініцистів до неї як до лікарського препарату досить суперечливе. Після початкової позитивної думки про ефективність АТФ кілька років по тому стала переважати точка зору про те, що АТФ малоефективна у зв'язку з неможливістю її трансмембранного перенесення через великого розміру молекули клітин. Однак роботи останніх років підтвердили лікувальну ефективність АТФ і пояснюють її фармакологічну дію безпосереднім впливом АТФ на аденозинові або пуринергічні рецептори – пуринові рецептори.

АТФ бере участь у процесах нейрональної і нервово-м'язової передачі імпульсу, виконуючи роль модулятора синаптичної передачі. Медіаторна функція АТФ детально розглянута в низці фундаментальних оглядів (Chekman et al., 2009).

АТФ за рахунок впливу на синаптичні пуринергічні структури короткочасно підвищує тонус судин малого кола кровообігу. АТФ швидко гідролізується з утворенням АДФ, АМФ, аденозину, які швидко захоплюються тканинами і тому визначають основний механізм дії. АТФ може безпосередньо впливати на утворення простагландинів. Агоністи аденозинових рецепторів і сам аденозин мають кардіопротекторну дію, безпосередньо впливаючи на синусовий вузол. Негативний міотропний і хронотропний ефекти аденозину і стимуляція глікогенолізу в міокарді – основні чинники, які забезпечують захист міокарда.

Одне з важливих завдань метаболітотропної терапії – забезпечення енергетичного обміну органів і тканин при ішемії і гіпоксії. У клітинах АТФ необхідна для забезпечення багатьох реакцій у ролі переносника фосфатних груп. Препарат бере участь у синтезі білків і нуклеїнових кислот, служить джерелом енергії під час скорочення м'язових, у тому числі міокардіальних, волокон, бере участь у процесах нейрональної і нервово-м'язової передачі ім-

пульсу, виконуючи роль модулятора синаптичної передачі. Є також дані про стимуляцію аденозином синтезу простагландинів із подальшою вазодилатуючою дією. Хоча існують дані про регуляторні дії АТФ на різні функції організму, можливість проникнення молекули АТФ внутрішньоклітинно дослідниками заперечується. Натрієву сіль АТФ, яку вводять внутрішньом'язово або внутрішньовенно, застосовують, головним чином, у комплексній терапії м'язової дистрофії та атрофії.

Незважаючи на те що в умовах ішемії знижується синтез АТФ і пряме введення АТФ мало б привести до збільшення енергетичних запасів у клітині і подальшому зменшенню проявів ішемії, натрієва сіль АТФ не виявляє значного ефекту у зв'язку з неможливістю надходження всередину клітини. Тому виникла необхідність створення нового препарату, який істотно впливав би на внутрішньоклітинні метаболічні процеси, зокрема на енергетичний потенціал. Створення такого препарату ґрунтувалося на врахуванні таких біохімічних особливостей. АТФ в організмі є біологічним комплексоутворюючим реагентом, який проявляє свої основні метаболічні та гемодинамічні ефекти в комплексі з магнієм. У більшості обмінних реакцій потрібна не лише участь АТФ як метаболічного субстрату, а й магній як кофактор. Магній надає визначальний вплив на біологічну активність АТФ, перешкоджаючи його руйнуванню шляхом пригнічення процесів дезамінування і дефосфорилування АТФ тканинами. Для успішної корекції порушень, пов'язаних з ішемією і пошкодженням клітин, потрібне застосування комплексу АТФ-магній (Chekman et al., 2009).

Застосування АТФ спільно з Mg надає багатогранну дію на фізіологічні та біохімічні процеси, що протікають у клітині. Даний комплекс у постішемичному періоді підвищує вміст внутрішньоклітинного АТФ, зменшує концентрацію молочної кислоти в тканинах, поліпшує електролітний обмін, нормалізує мембранну проникність, збільшує рівень кальцію і магнію в мітохондріях, зменшує внутрішньоклітинний ацидоз.

АТФ-лонг – перший оригінальний вітчизняний препарат, який є координаційною сполукою. За своєю хімічною структурою він не має аналогів. Препарат був отриманий шляхом спрямованого синтезу таким чином, що його складники: макроергічний фосфат, іон магнію, амінокислота гістидин та іони калію скоординовані так, що молекула легко вбудовується в різні ланки метаболічних процесів і має спорідненість до рецепторів мембран клітин. У ході доклініч-

них і клінічних досліджень було показано, що препарат АТФ-лонг проявляє такі фармакологічні ефекти:

- кардіопротекцію в умовах ішемії;
- підвищення енергетичних ресурсів клітин міокарда;
- пригнічення інтенсивності оксидативного стресу;
- підвищення активності іонтранспортних систем, Na^+ , K^+ -АТФ-ази та Ca^{2+} -АТФ-ази, підвищення кальцій-зв'язуючого потенціалу мембрани, нормалізація рівня калію і магнію в міокарді;
- поліпшення показників центральної та периферичної гемодинаміки, коронарного кровообігу.

Застосування АТФ-лонг показано при таких захворюваннях і синдромах:

- пароксизмальна надшлуночкова тахікардія;
- інші порушення ритму (у складі комплексної терапії);
- ішемічна хвороба серця, стабільна стенокардія;
- постінфарктний і міокардитичний кардіосклероз;
- вегетосудинна дистонія за кардіальним типом;
- міокардіодистрофія;
- синдром хронічної втоми;
- гіперурикемія.

Застосування препарату АТФ-лонг для корекції фетоплацентарної недостатності у вагітних жінок (у дозі 30–60 мг/добу протягом 2–3-х місяців) з екстрагенітальною патологією (дисфункція щитоподібної залози, нейроциркуляторна дистонія) дало змогу стабілізувати центральну гемодинаміку, знизити частоту таких ускладнень, як гіпоксія плода в пологах, аномалії пологової діяльності, запізнілі та передчасні пологи, зменшити число кесаревих розтинів. Ведуться дослідження щодо застосування АТФ-лонгу в комплексній терапії новонароджених після перинатальної гіпоксії.

Прагнення фармакологів і клініцистів підвищити ефективність відновлення енергетичних ресурсів у клітині при ішемії і гіпоксії призвело до створення ще одного препарату, що містить макроергічні сполуки – **фосфокреатину (неотону)**. Фосфокреатин є ключовим субстратом у системі транспорту макроергів до місць їх утилізації. Зменшення концентрації фосфокреатину в клітині нижче критичного рівня збігається з часом із деструкцією мембрани і початком незворотних змін у клітині, ініціюється фосфоліполіз та оксидативний стрес.

Хоча клітинні мембрани вважаються непроникними для полярних сполук, таких як фосфокреатин, є експериментальні докази можливості надходження його в клітину при деяких фізіологічних і патологіч-

них станах. Креатин і фосфокреатин беруть участь у перенесенні енергії від мітохондрій до місць її утилізації, збільшують енергетичний потенціал і пул аденілових нуклеотидів у результаті активації фосфорибозилпірофосфатази (ключовий фермент синтезу нуклеотидів) двома шляхами: опосередковано через збільшення рівня АТФ і безпосередньо за рахунок усунення інгібуючого впливу на рівень АДФ. Препарат зменшує шкідливу дію ішемії на клітинну мембрану. Під дією фосфокреатину відбувається зміна гормональної регуляції метаболізму, в основі якої лежать активація гіпофізарно-надниркової системи, стимуляція адаптивного синтезу протеїнів, зміна іонного складу внутрішнього середовища організму та інших реакцій, що веде до підвищення стійкості організму до гіпоксії.

Механізми біохімічних ефектів фосфокреатину різноманітні і полягають у:

1) інгібуванні агрегації тромбоцитів шляхом видалення АДФ у ході позаклітинної креатинкіназної реакції;

2) проникненні деякої кількості фосфокреатину всередину клітин і його участь у системі транспорту енергії шляхом підтримки високих локальних концентрацій АТФ;

3) інгібуванні деградації аденілу нуклеотидів на рівні 5-нуклеотидазної реакції, яка перебігає у сарколеммальній мембрані кардіоцитів;

4) інгібуванні накопичення лізофосфогліцеридів в ішемізованому міокарді і забезпечення збереження структури сарколеми міокардіоцитів;

5) переході мембрани клітини в більш упорядкований стан у результаті електростатичної взаємодії між молекулою препарату і фосфоліпідами в присутності іонів кальцію.

З огляду на те, що заряджені фосфоліпіди розташовані по обидва боки сарколеми, екзогенний і ендогенний фосфокреатин можуть бути рівною мірою важливі для її стабільності. Швидке виснаження клітинного фосфокреатину в період ішемії може бути одним із чинників дестабілізації мембрани і збільшення швидкості її руйнування. Екзогенний фосфокреатин може стабілізувати мембрану після приєднання до її зовнішньої поверхні без проникнення в клітину.

В умовах гіпоксії введення фосфокреатину супроводжується пригніченням реакцій оксидативного стресу, зменшенням органічних ушкоджень клітинних мембран. Препарат призначають у складі комплексної терапії гострого порушення мозкового кровообігу, енцефалопатії.

Протягом останніх 20 років затвердили новий підхід до пошуку препаратів метаболічного типу дії.

У практичну медицину увійшли препарати синтетичного походження, які мають у своїй структурі гетероциклічні сполуки, які найчастіше зустрічаються в тканинах організму. Нині одним із найбільш широко застосовуваних метаболітотропних ЛЗ є похідне імідазолу триметазидин (предуктал, тридуктан), якому властива цитопротекторна дія на міокард і головний мозок і, згідно з рішенням Європейської асоціації кардіологів, визнаний одним із найбільш ефективних. Цитопротекція при введенні триметазидину здійснюється завдяки інтенсифікації забезпечення клітини енергією. Це досягається шляхом часткового пригнічення окиснення жирних кислот унаслідок пригнічення активності 3-кетоацилкоензим А-тіолази і перемикання метаболізму міокарду на окиснення глюкози. Це запобігає розвитку внутрішньоклітинного ацидозу і переважанню кальцієм, забезпечує підтримку продукції АТФ і збереження скорочувальної функції. Препарат поліпшує функціонування міокарду, відновлює роботу іонних насосів. Мембранопротекція певною мірою зумовлена збільшенням фосфоліпідів завдяки зміні утилізації жирних кислот, що забезпечує стійкість клітини до пошкодження при ішемії-реперфузії.

Установлено протекторний вплив триметазидину на рівні АТФ і креатинфосфату при тотальній гіпоксії серця і головного мозку. У концентраціях, близьких до терапевтичних, у плазмі крові, триметазидин прискорював відновлення енергетичних запасів клітини під час реперфузії. Триметазидин зберігав енергетичний потенціал мітохондрій, відновлюючи заблокований кальцієм синтез АТФ і перешкоджаючи гідролізу АТФ, викликаному гіпоксією. Окрім того, триметазидин коригував порушення іонної рівноваги, зменшував внутрішньоклітинний ацидоз, викликаний ішемією. В умовах ацидозу триметазидин пригнічував внутрішньоклітинну акумуляцію Ca^{2+} і Na^{+} .

У досліджах *in vitro* триметазидин залежно від дози інгібував агрегацію тромбоцитів, викликану колагеном, арахідоновою кислотою і меншою мірою аналогом тромбоксану A_2 (кальцієвим іонофором) і АДФ. Установлено, що ефект триметазидину полягає в інгібуванні каскаду перетворень арахідонової кислоти і зниженні тим самим продукції тромбоксану A_2 . Механізм антиагрегантного ефекту триметазидину схожий із його антирадикальною дією, оскільки вільні радикали викликають пошкодження мембрани і, отже, стимулюють каскад перетворень арахідонової кислоти. У модельних експериментах на ізольованому міомерії щурів установлено β_2 -сенситивізуючу дію триметазидину, яка реалізується трьома основними факторами:

1) за рахунок алостеричної зміни конформаційного стану бета-адренорецепторів, у результаті якої зростає спорідненість до агоністу;

2) пригніченням активності ферментів (кінази бета-адренорецептора, протеїнкінази А та В-арестину), які беруть участь у фосфорилуванні бета-адренорецепторів, завдяки чому рецептори втрачають спорідненість до агоністу;

3) за рахунок підвищення активності фосфатази, яка бере участь у дефосфорилуванні бета-адренорецептора, і тим самим відновлення їх спорідненості до агоніста.

Таким чином, цитопротекція триметазидин – це:

- пригнічення активності 3-кетואцил коензим-А-тіолази;
- пригнічення окиснення жирних кислот і посилення окиснення глюкози в міокарді при інгібуванні мітохондріальної тіолази;
- обмеження внутрішньоклітинного ацидозу і оксидативного пошкодження клітини при ішемії;
- антитромбоцитарний ефект;
- перешкодження накопиченню кальцію і натрію в клітинах;
- антиоксидантна і антирадикальна дія;
- антигіпоксичний ефект;
- включення довголанцюгових жирних кислот у ліпіди сарколеми;
- активація фосфатиділінозитолсинтази, збільшення утворення фосфатиділінозитолфосфата.

Добре виражені цитопротекторні властивості й у **мілдронату**, хоча його не можна вважати еталонним цитопротектором, бо значне місце у його механізмі дії займає зміна гемодинамічних показників. В умовах ішемії надходження кисню в клітини обмежено і недостатньо для окиснення жирних кислот. У результаті в мітохондріях накопичуються недоокислені ациліровані форми жирних кислот (ацеткарнітин і ацилкоензим А), які, з одного боку, блокують транспорт АТФ у цитозоль, а з іншого – будучи детергентами, руйнують мембрани. Тому, блокуючи біосинтез переносника жирних кислот карнітину, мілдронат зберігає достатній рівень АТФ, попереджає порушення процесу аеробного окиснення глюкози, сприяє біосинтезу природного інгібітора біосинтезу карнітину – гамма-бутиробетаїну. Препарат також активує ферменти гексокіназу і піруватдегідрогеназу, нормалізує тонус кровоносних судин, попереджає розвиток гіпертрофії міокарду. Препарат безпечний і відрізняється дуже низькою токсичністю (Shaforostova et al., 2022).

У низці досліджень було підтверджено високу клінічну ефективність мілдронату при порушеннях

мозкового кровообігу, гіпоксичній енцефалопатії, у тому числі у дітей.

Створений у Латвійському університеті органічного синтезу мілдронат є структурним аналогом гамма-бутиробетаїну, який порушує перетворення гамма-бутиробетаїну в карнітин шляхом пригнічення активності гамма-бутиробетаїнгідроксилази. В основі дії препарату лежить зменшення концентрації карнітину. За зниження концентрації карнітину в цитоплазмі знижується і швидкість транспорту жирних кислот у мітохондрії, що, своєю чергою, сприяє відновленню транспорту вже виробленого АТФ у цитозоль. Підвищення концентрації жирних кислот у цитоплазмі є своєрідним сигналом клітині про те, що окиснення жирних кислот із якихось причин неможливе. На такий сигнал організм відповідає включенням механізмів окиснення глюкози. Результати проведеного дослідження (Chekman et al., 2009–2022) свідчать про те, що мілдронат є представником групи фармакологічних засобів – інгібіторів поліфосфоінозитидної системи клітинної сигналізації з вираженою політропністю дії, це дало змогу припустити, що прямі метаболічні ефекти мілдронату, зокрема його вплив на сигнальні системи клітини, і частина метаболічних ефектів може бути опосередкована «сигнальною» дією препарату.

Установлено, що мілдронат активує обидва найбільш важливі ферменти циклу аеробного окиснення глюкози:

- гексокіназу, яка залучає у процес окиснення не лише глюкозу, а й інші гексози;
- піруватдегідрогеназу, яка залучає утворений із цукрів піруват у цикл Кребса, тим самим запобігаючи утворенню лактату (ацидоз).

Особливо слід підкреслити, що під впливом мілдронату підвищується не лише активність цих ферментів, а й індукується їх біосинтез, тобто наростає і кількість цих найважливіших ферментів.

Підвищення концентрації NO пояснює збільшення еластичності еритроцитів під дією курсового введення мілдронату. У сукупності ці ефекти і зумовлюють позитивний вплив мілдронату на мікроциркуляцію і під час лікування хворих із порушеннями кровообігу в мозку.

Інгібування ГББ – гідроксилази мілдронатом є зворотним: мілдронат не блокує цей процес, а займає каталітичний центр ГББ-гідроксилази, перешкоджаючи тим самим перетворенню ГББ у карнітин ii.

Біохімічний механізм дії мілдронату зумовлений:

1. Пригніченням транспорту жирних кислот, унаслідок якого має місце:

- перемикання синтезу АТФ у мітохондріях з окиснення жирних кислот на окиснення вуглеводів;
- індукція біосинтезу ключових ферментів енергетичного метаболізму.

2. Активацією біосинтезу NO, яка виражається у поліпшенні реології крові та зниженні периферійного опору.

Таким чином, мілдронат в умовах ішемії:

- зменшує надходження жирних кислот у цитозоль і в мітохондрії; у результаті зменшується концентрація сильних детергентів – ацил-КоА і ацилкарнітину в клітинах;
- гальмує р-окиснення – у результаті зменшується потреба клітин у екзогенному кисні;
- відновлює транспорт АТФ від місць біосинтезу (мітохондрії) до місць споживання (цитозоль);
- сприяє біосинтезу ГББ і підвищує його концентрацію, нормалізує тонус кровоносних судин і з часом відновлюючи нормальну концентрацію карнітину.

Мілдронат:

- активує гексокінази (фермент, який бере участь в окисненні багатьох цукрів) і стимулює її утворення в кардіоміоцитах;
- стимулює піруватдегідрогеназу;
- сприяє окисненню глюкози в умовах дефіциту кисню, стимулюючи виробництво енергії без утворення молочної кислоти.

Мілдронат застосовують у комплексній терапії гіпоксично-ішемічної енцефалопатії новонародженого – 10% розчин 0,1–0,2 мл/кг/добу в/в або в/м.

Арахідонова кислота (АК) – попередник ПГ 2-ї серії і ЛТ 4-ї серії. Водночас омега-3 ПНЖК – субстрат для синтезу ПГ 3-ї і ЛТ 5-ї серії. Під час надходження ейкозапентаєнової кислоти (ЕПК) і докозагексаєнової кислоти (ДГК) з їжею (в організмі ці кислоти не синтезуються) вони частково заміщують омега-6 ПНЖК у мембранах тромбоцитів, еритроцитів, нейтрофілів, моноцитів, гепатоцитів та інших клітин. Конкуренція між арахідоновою кислотою і омега-3 ПНЖК на циклооксигеназному-ліпооксигеназному рівні проявляється модифікацією спектра ПГ і ЛТ:

- знижується продукція метаболітів простагландину;
- знижується рівень тромбоксану A_2 , потужного вазоконстриктора і активатора агрегації тромбоцитів;
- зменшується утворення ЛТВ₄, індуктора запалення, хемотаксису і адгезії лейкоцитів;
- підвищується концентрація в плазмі тромбоксану A_3 , слабого вазоконстриктора та індуктора агрегації тромбоцитів;

- підвищується рівень вмісту простацикліну I_2 (ПГ₂), що за відсутності зниження простацикліну E_2 (ПГЕ₂) призводить до підвищення концентрації загального простацикліну. ПГ₂ і ПГЕ₂ є активними вазодилаторами і пригнічують агрегацію тромбоцитів;

- підвищується концентрація ЛТВ₃, слабого протизапального агента і фактора хемотаксису.

Механізми дії омега-3 ПНЖК на інші ланки системи гемостазу (зокрема, встановлено зменшення вмісту фібриногену, активація системи фібринолізу) до кінця не з'ясовані.

Гіполіпідемічна дія риб'ячого жиру полягає у пригніченні синтезу ліпопротеїдів дуже низької, поліпшенні їх кліренса і збільшенні екскреції жовчі.

АК – незамінна кислота. Безумовно, вона необхідна для організму. Її метаболіти виконують важливі регуляторні функції, і, оскільки в умовах здоров'я найбільш важливим є підтримання м'язового тонусу, збереження цілості судин, запобігання кровоточивості, то серед метаболітів АК переважають речовини, які мають бронхо-і вазоконстрикторні властивості (ПГФ_{2a}, ЛТ 4-ї серії), індуктори агрегації формених елементів крові (Тх А₂). А продуктів, які мають протизапальні властивості (ПГ₃, ПГЕ), у загальному обсязі метаболітів відносно небагато. В умовах здоров'я, коли надлишкова вазоконстрикція і бронхоконстрикція не потрібні, немає необхідності й у надлишку вазодилаторів і бронходилаторів. Але в умовах хвороби ця неспецифічна компенсаторно-приспосувальна реакція трансформується в патологічну. Гіперпродукція констрикторних факторів, активаторів тромбагрегації вже набуває клінічної значимості та вимагає корекції.

Таким чином, при захворюванні організму більш вигідні метаболіти ЕПК, оскільки серед них переважають речовини зі спазмолітичними і інгібуючими агрегацію тромбоцитів властивостями.

Ліпосоми були вперше відкриті в 1964 р. у вигляді водної дисперсії фосфоліпідів, які утворюють замкнені структури, які складаються з ліпідного бішару та водної фази в її середині. За 38 років, які минули з часу відкриття, ліпосоми отримали широку популярність і викликали великий інтерес із боку фахівців у сферах біохімії, біофізики, клітинної біології та експериментальної фармакології як моделі біологічних мембран, реакційних, векторних систем для транспорту різноманітних макромолекул *in vivo*, а також для введення сторонніх молекул і вірусів усередину клітини.

Дослідження з використання ліпосом як носіїв лікарських речовин було розпочато у 70-х роках.

Було доведено, що ліпосомальні структури мають значні переваги над іншими можливими носіями. Структурна подібність із природними біомембранами і близькість фізико-хімічних характеристик дали змогу вивчити за допомогою ліпосом проникність фосфоліпідних бішарів для води, іонів, вуглеводів, здійснити реконструкцію деяких міжмембранних каналів, ферментних систем і рецепторів, виявити особливості ініціації оксидативного стресу лейкоцитами крові, уточнити механізми імунних реакцій.

Ліпосоми здатні значно знижувати плинність і проникність клітинної мембрани, істотно модифікуючи при цьому мембранні структури, відновлюючи функціональну активність клітин у цілому. Вони заміщують ліпосомальними ліпідами окислені форми фосфоліпідів і дефекти клітинної мембрани. Нагромаджуючись переважно на клітинах із деполаризованою мембраною завдяки маленьким розмірам і значній сумарній поверхні, ліпосоми сорбують на собі речовини з маленькою і середньою молекулярною масою. Фосфоліпідні везикули можуть бути введені в організм людини і тварин будь-яким відомим у медицині шляхом. Найбільш вивчено внутрішньовенний спосіб введення. Найбільша кількість ліпосом потрапляє у печінку, нирки і селезінку. Після внутрішньовенного введення 50–80% ліпосом протягом 40 хв. поглинаються клітинами системи фагоцитуючих мононуклеарів, перш за все купферовськими клітинами і гепатоцитами. Навіть у разі інтратрахеального введення фосфатиділхоліну (ФХЛ) найбільшу кількість маркерів було виявлено в печінці (до 5% від введеної дози), нирках (до 1,6%), селезінці (до 1,2%). Таким чином, інгаляційне введення ФХЛ визначає виникнення не лише місцевого, а й загального фармакологічного ефекту.

Перспектива застосування **фосфатиділхолінових ліпосом** як самостійного лікувального засобу не могла не привернути увагу дослідників. Значний інтерес до ФХЛ зумовлений, по-перше, тим, що лецитин має антиоксидантні та репаративні властивості, впливає на обмін ліпідів, сурфактантну систему, фосфоліпідний склад паренхіми легень. По-друге, ліпосомальна форма ФХЛ, яка є моделлю біомембран, передбачає активний вплив фосфоліпідів на клітинні мембрани та їх рецептори, на реакції оксидантного і нітрозуючого стресу, активація яких відіграє значну роль у патогенезі багатьох захворювань.

Перспективним є також застосування ліпосом у такій сучасній галузі медицини, як генна терапія. Ліпосоми можуть бути унікальним контейнером для перенесення генетичного матеріалу до різних органів і тканин організму.

У літературі існують дані, які свідчать про проти-запальні ефекти ФХЛ завдяки здатності знижувати виразність набряку і альтерації м'яких тканин, пригнічувати ріст умовно патогенної мікрофлори.

Експериментальні роботи, які були виконані на різноманітних моделях гіпоксії, показали, що інгаляційне і внутрішньовенне введення ФХЛ сприяло підвищенню резистентності організму до всіх видів гіпоксичного впливу. Антигіпоксичний ефект ФХЛ пов'язаний із поліпшенням кисневого забезпечення тканин, зниженням ступеня тканинної гіпоксії і лактат-ацидозу, пригніченням реакцій оксидативного стресу, зменшенням викиду в кров недоокиснених продуктів обміну. Антиоксидантний ефект ФХЛ забезпечується підтримкою високого антиоксидантного статусу як ферментативної, так і неферментативної ланки антиоксидантної системи (АОС). Уведення ФХЛ сприяє відновленню активності ферментів (супероксиддисмутази і каталази) у тканинах мозку, печінки і серця та підвищує рівень цитохромів В5 і Р450.

У разі стресу ФХЛ запобігає значному зниженню вмісту аденозинтрифосфорної кислоти і креатинфосфату, що забезпечує збереження сумарного енергетичного потенціалу гепатоцитів і кардіоцитів. Відзначено також антиаритмогенну і кардіопротекторну дію ФХЛ, особливо в разі різноманітних шоків станів. Під час дослідження центральної гемодинаміки у хворих на хронічний обструктивний бронхіт, які отримували ФХЛ, виявлено зростання ударного викиду і серцевого індексу.

Використання ФХЛ у комплексному лікуванні вагітних із гіпертензивними розладами надає антиоксидантний ефект: знижує кількість продуктів окиснювальної модифікації білка, підвищує вміст а-токоферолу і активність супероксиддисмутази. Включення ФХЛ у комплекс лікувальних заходів у вагітних із залізодефіцитною анемією дає можливість знизити частоту проведення гемотрансфузій, сприяє більш повному відновленню гематологічних показників, а також значно знижує частоту акушерської патології під час пологів, у післяпологовий період та у новонароджених.

Завдяки унікальним властивостям і нетоксичності ФХЛ рекомендований до застосування в дитячій практиці при гіпоксії плода, пневмонії, ателектазі легень, порушеннях регуляції дихання, яке пов'язане з перенесеною перинатальною гіпоксією під час пологів; при бронхітах, бронхіальній астмі та інших захворюваннях, які проявляються порушенням транспорту кисню у кров і з крові в тканини. Є достовірні дані про високу ефективність екзогенних фосфолі-

підів при перинатальній гіпоксії плода (Shabalov & Tsvelev, 2004).

Установлено, що призначення есенціале у вигляді внутрішньовенних інфузій (по 10 мл у 200–300 мл 5% розчину глюкози) з одночасним прийомом препарату всередину (по 7 капсул на добу) і подальшим оральним прийомом до терміну пологів у тому ж дозуванні призводить до поліпшення матково-плацентарного кровотоку, дифузійних властивостей плаценти, нормалізації обмінних процесів у плода. Проявляючи антиоксидантну активність, препарат сприяє зниженню інтенсивності процесів ліпเปอร์оксидації, відновленню структури і нормалізації функцій біологічних мембран. Призначення препарату призводить до значного поліпшення результатів вагітності для плода (Shabalov & Tsvelev, 2004).

Відомо, що іони магнію проявляють антагоністичну по відношенню до іонів кальцію дію, яка супроводжується цитопротекторним ефектом. Окрім того, магній є блокатором NDMA-залежних кальцієвих каналів, через які опосередковується його нейропротекторна дія. Саме завдяки цим властивостям магній входить у схеми лікування гострого порушення мозкового кровообігу як первинний нейропротектор. Для цього використовується сульфат магнію. Але нами встановлено, що його комбінація з амінокислотами (гліцин, ГАМК, триптофан), які самі мають нейропротективну дію, проявляє більш виражений ефект (Belenichev et al., 2009–2019).

Іони магнію беруть участь не менше ніж у 300 метаболічних реакціях і, таким чином, проявляють позитивну дію як безпосередньо, так і опосередковано. Окрім того, у пацієнтів з ураженням ЦНС або серцево-судинної системи спостерігається його дефіцит, який вимагає корекції. Дефіцит магнію в організмі – явище характерне для населення всього сучасного світу. Магній – другий за вмістом після калію катіон внутрішньоклітинного простору в організмі.

Магній є одним із найбільш важливих мінералів, які застосовуються в оральній хелатотерапії. Він стимулює обмін і всмоктування інших мінеральних речовин, передусім кальцію, фосфору, калію, натрію. Він також прискорює процес засвоєння вітамінів групи В, вітаміну С і вітаміну Е. Магній необхідний для нормального функціонування клітин міокарда. Під час застосування різних форм солей магнію спостерігається стимуляція енергетичного обміну, прискорення синтезу АТФ. Магній бере активну участь у передачі нервового імпульсу. Іони магнію є природними антагоністами іонів кальцію.

Під час застосування магнію у вигляді комплексу з АТФ – АТФ-Mg збільшується серцевий викид

за одночасної інтенсифікації утилізації кисню. Синдром хронічної втоми – обов’язковий супутник стресу, який є наслідком дефіциту магнію в організмі. В організмі магній має різко виражену іонну асиметрію: у клітинах його концентрація у 3–15 разів вище, ніж у плазмі.

Дефіцит магнію не лише завжди супроводжується зменшенням рівня калію і кальцію, а й викликає гіпокаліємію і гіпокальціємію, а також погіршує їхні прояви. Цей елемент досить часто зустрічається у харчових продуктах: свіжих зелених овочах, зародках пшениці, соєвих бобах, інжирі, кукурудзі, яблуках, насінні і горіхах, особливо в ядрах мигдалю. Але його добова доза, необхідна для організму, часто з харчуванням не надходить, і є сенс розроблення препаратів, які вміщують метаболічно активний магній. Виходячи з того, що на 1 кг маси на добу потрібно 5 мг магнію, розраховується потреба в магнії для чоловіків та жінок. Це значення змінюється з віком, а також залежно від втрати даного елемента. Особи, які мають великі фізичні навантаження, у тому числі спортсмени, повинні підвищувати добову дозу із розрахунку 10–15 мг на добу (табл. 1).

Таблиця 1

Норми фізіологічної потреби в магнії, мг на добу

Вік, фізіологічний стан	Норма фізіологічної потреби
0–3 міс.	55,0
4–6 міс.	60,0
7–12 міс.	70,0
1–3 роки	150,0
4–6 років	200,0
6 років (школярі)	250,0
7–10 років	250,0
11–13 років	300,0
14–17 років	300,0
Старше 17 років	400,0
Вагітні й жінки, що годують	450,0

Магній – універсальний регулятор біохімічних і фізіологічних процесів в організмі: він бере участь в енергетичному, пластичному й електролітному обміні (рис. 1).

Магній із високою ефективністю функціонує як кофактор понад 300 відомих ферментативних реакцій, включених у широкий спектр метаболічної активності, у такий спосіб проявляє позитивну дію безпосередньо і опосередковано. Завдяки здатності вступати у зв’язку з органічними речовинами магній бере участь у метаболізмі ферментів, таких як креатинінфосфокіназа, аденілатциклаза, Са-АТФ-аза,

є блокатором NMDA рецепторів, що опосередковує його нейропротекторну дію і пояснює призначення для лікування гострого порушення мозкового кровообігу. Для цього застосовують магнію сульфат, за кордоном також магнію хлорид, зараз частіше рекомендують його сполуки з амінокислотами, вітамінами та іншими біологічно активними речовинами. У комбінації з органічними сполуками, які самі чинять цитопротекторну дію, магній має більш виражений ефект. При ішемічній поразці мозку в результаті зниження мозкового кровообігу відбувається порушення функції дихального ланцюга мітохондрій й енергетичного обміну, глутамата «ексайтотоксичність», порушення іонного гомеостазу клітини з підвищенням внутрішньоклітинного вмісту іонів кальцію, підвищенням синтезу NO, розвитком оксидативного стресу, експресією генів раннього реагування, аноксичної деполаризацією мембран і смертю клітини (Belenichev et al., 2009–2019). Тому пошук способів фармакологічної корекції цих порушень, а також препаратів, котрі знижують ступінь нейродегенерації при ішемії мозку, є актуальним завданням сучасної фармакології. Сьогодні активно проводиться пошук нових церебропротекторів серед речовин, які впливають на глутамат- і ГАМК-ергічну системи, антагоністів кальцію й оксиду азоту, антиоксидантів, нейропептидів, інгібітори експресії прозапальних цитокінів. Препарати магнію широко застосовуються в медицині. У медицині застосовується великий перелік препаратів магнію, разова і добова доза яких значно перевищують добову потребу організму.

Так, наприклад, найбільш часто застосовується сульфат магнію. Випускається він у вигляді порошку і 25% розчину в ампулах по 5, 10 і 20 мл. Ампульований препарат вводиться під час гіпертонічних криз внутрішньом'язово або внутрішньовенно по 10–20 мл у вигляді 25% розчину сульфату магнію. Це дорівнює при розрахунку на середню людину з масою 70 кг до 71 мг/кг. Такі ж самі дози застосовують для знеболювання пологів і при судомах. Отже, видно, що препарати магнію в медицині застосовуються в дуже значних дозах.

Магній створює комплекси з іншими метаболічними речовинами, які підвищують його всмоктування, включення в метаболічні цикли, підвищення спорідненості до клітинних мембран, надають мембранотропну дію, впливають на енергетичний обмін. Такі препарати має сенс застосовувати для підвищення рівня здоров'я людини і з метою профілактики захворювань протягом значних термінів.

Магне-В₆ – таблетки, що містять магнію лактат дигідрат 470 мг; піридоксину гідрохлорид 5 мг. Р-н

д/внутр. застосування, амп: магнію лактат дигідрат 186 мг; магнію підолат 936 мг; піридоксину гідрохлорид 10 мг.

Піридоксин, який є кофактором ферменту, бере участь у багатьох метаболічних процесах. Дефіцит магнію може бути первинним – унаслідок вродженої аномалії обміну магнію або вторинним – унаслідок недостатнього надходження з їжею. Комбінація вітаміну В₆ і магнію доцільна через такі причини: вітамін В₆ і магній доповнюють фармакологічну дію один одного; вітамін В₆ підвищує концентрацію магнію у плазмі крові й еритроцитах і зменшує екскрецію магнію із сечею; магній активує процес біотрансформації піридоксину гідрохлориду у його активний метаболіт піридоксаль-5-фосфат у печінці. Комбіноване застосування вітаміну В₆ і магнію компенсує дефіцит цих речовин, що виникає у разі неповноцінного харчування, синдрому мальабсорбції, надлишкового виділення й забезпечує оптимальне надходження магнію, підвищуючи його абсорбцію в кишечнику й надходження усередину клітин за рахунок утворення хелатного комплексу вітаміну В₆-магній-амінокислоти.

Магній та вітамін В₆ мають синергічний вплив на нервову систему (Davtian et al., 2022), адже вітамін В₆ діє як кофермент на заключній стадії біосинтезу дофаміну. Тому за порушення всмоктування вітаміну можливі дисфункція гіпоталамо-гіпофізарної системи, зміна настрою й поведінки. Естрогенно-індукована недостатність вітаміну В₆ призводить до зменшення синтезу серотоніну й триптофану. Церебральні порушення характеризуються головним болем, запамороченням, почуттям стресу, депресією, погіршенням пам'яті. Як і інші препарати магнію, магне-В₆ може впливати на центральну нервову систему також я ноотропний, антигіпоксичний препарат, особливо на тлі дефіциту магнію, і тим самим підвищувати розумову працездатність.

Тому магне-В₆ виявив себе ефективним не лише в регуляції судинного тонуусу при гіпертонічній хворобі, мозковому інсульті, але також у лікуванні синдрому дефіциту уваги з гіперактивністю, синдрому вегетативної дисфункції. Використання магне-В₆ у підлітків із ранніми формами цереброваскулярної патології як при монотерапії, так і у складі комбінованої терапії з кавінтоном і білобілом значно нормалізує рівень магнію в сироватці крові й ефективно при судинній патології з гіперконстрикторним і гіпоконстрикторним варіантами судинної відповіді.

Застосування магне-В₆ при гіперконстрикторному варіанті порушень судинного тонуусу здатне потенціювати ефект кавінтону. При цьому прояв-

ляється нормотензивний ефект терапії (зменшуються симптоми запаморочення, головний біль). При комбінації магне-В₆ з білобілом потенціюється протиастенічний ефект, знижується нервова збудливість, парестезії.

Проведені експериментальні дослідження підтверджують, що рівень магнію контролює виникнення ішемічних і стресових ушкоджень, коригує мінеральний обмін у корі. Пізніше відзначили, що препарат магне-В₆ бере участь у формуванні мікроелементного гомеостазу при ішемії мозкової тканини. За дефіциту магнію виникають судомні посмикування м'язів ніг, обличчя, в області потилиці, спини. Жіночий організм дуже чутливий до коливань рівня магнію, тому дефіцит магнію зв'язують із широким спектром ускладнень вагітності, пологів, а також патологією плода: у цей час магне-В₆ призначають при невинесенні вагітності. При гормональній дисфункції порушується діяльність серця. Важливе призначення магне-В₆ для профілактики переривання вагітності, при екстракорпоральному заплідненні. Тому застосування препарату необхідно призначати на початку гормональної терапії. Магній та калій мають позитивний вплив на тонус вен плаценти.

Нині існує низка препаратів для лікування гіпертензивних розладів у вагітних, однак вони мають широкий спектр побічних ефектів у зв'язку з достатньою токсичністю. Тому спектр ускладнень вагітності взаємозалежний із такими явищами, як розвиток гіпертензивних розладів у вагітних, порушення росту плода.

Одним із найважчих ускладнень вагітності є гіпертензивні розлади у вагітних, що займає помітне місце в материнській і перинатальній смертності (Davtian et al., 2022). Провідну роль у патогенезі гіпертензивних розладів у вагітних грають порушення балансу електролітів, судинні розлади, ангіоспазм, порушення обміну й проникності судинної стінки, зміни реологічних властивостей крові (співвідношення між рівнем простагліну й тромбоксану А₂), збільшення вмісту фактора Віллебранда, активатора плазміногену ендотеліну, клітин ендотелію.

Позитивна дія магне-В₆ проявляється захисним ефектом на центральну й периферичну нервову систему. Препарат гнітить процеси порушення в корі великих півкуль, гіпоталамічній ділянці, судинно-руховому й дихальному центрах, пригнічує нервово-м'язову збудливість. У препаратів магнію при гіпертензивних розладах вагітних реалізується також седативна гіпотензивна, протисудомна, дегідратаційна, діуретична дія. Препарат поліпшує кровопостачання життєво важливих органів (мозку, ока, серця,

нирок, печінки, плаценти). При цьому відзначають також позитивний вплив магнію на імунний статус.

Зниження внутрішньосудинної агрегації корелює з падінням середнього артеріального тиску. Застосування магне-В₆ три рази на день протягом двох тижнів у I, II, III триместрах вагітності знижує не лише частоту плацентарної недостатності, а й гіпоксію плода в пологах і при кесаревому перетині. Важливим фактом є здатність магне-В₆ при гіпертензивних розладах у вагітних усувати артеріолоспазм, змінювати кровообіг у матці й нирках, потенціювати вплив антигіпертензивних засобів.

Призначення магне-В₆ при прегестозах не лише поліпшує фетоплацентарний кровообіг, а й знижує відсоток народження гіпотрофічних дітей, поліпшує психоемоційний статус вагітної. Рідко в процесі лікування препаратом виникає біль у шлунку, диспепсія.

Застосування магне-В₆ перорально протягом чотирьох днів вагітними з погрозою невиношування вагітності виявило його нові аспекти впливу – дезагрегаційну дію на тромбоцити й імуномодулюючий – на лімфоцити. Відзначають ефективність препарату для профілактики погрози переривання вагітності, особливо в I–II триместрах, коли лікарське навантаження повинно бути зведене до мінімуму.

У зв'язку з тим, що як у вагітних, так і невагітних жінок із цукровим діабетом II типу має місце гіпомагніємія, їм необхідне застосування препаратів магнію, передусім магне-В₆. У результаті потреба в таблетованих протисудомних препаратах знижується, вирівнюються коливання глюкози.

Жінкам, які вперше і повторно народжують із факторами ризику плацентарної недостатності й розвитку порушень у системі «мати – плацента – плід», профілактичне призначення магне-В₆ сприяло попередженню декомпенсації гемодинамики, при цьому відзначалося поліпшення кровообігу в матці й пуповинних артеріях на тлі зменшення в мозковій артерії. Під час приймання препаратів магнію не виникали також ендокринні порушення (вірогідно, підвищувався рівень хоріонічного гонадотропіну в сироватці крові, а також естриолу, плацентарного лактогену за одночасного зниження рівня кортизону й альфа-фетопротеїну). Окрім цього, після прийому препарату знижувалася частота передчасного розриву плодових оболонок (із 24% до 10%), патологічного прелімінарного періоду (із 22% до 8%), різних аномалій пологової діяльності (із 18% до 6%), гіпоксії плода в пологах (із 20% до 8%), середньоважких форм асфіксії немовлят (із 22% до 8%). Своєю чергою, це допомогло зменшити частоту кесаревих перетинів (із 26% до 10%) і перинатальних утрат (із 28% до 10%).

Призначаючи препарат у клініці невиношування вагітності, варто враховувати, що магне-В₆ забезпечує належний рівень клітинного метаболізму, нормалізує сон, зменшуючи біль унизу живота, у попереку, контролюючи роботу кишечника. У процесі призначення препарату виявили, що магне-В₆ діє як легкий транквілізатор. У препараті виражений седативний ефект, тому у вагітних усувалися небажані ефекти без ускладнень.

Описано сприятливі сполучення магне-В₆ з іншими препаратами, у тому числі з тіотриазоліном для попередження переривання вагітності. При цьому магній виступав як токолітик і порівняно з іншими препаратами мав меншу кількість побічних ефектів (Belenichev et al., 2014).

Магнерот магнію оротат. Магній – природний фізіологічний антагоніст кальцію: бере участь у катаболізмі й анаболізмі вуглеводів, білків, жирів і нуклеїнових кислот, в енергетичних процесах, проведенні нервового порушення, сприяє скороченню міокарда, пригнічує нейром’язову передачу, має спазмолітичну дію, підвищує стійкість до стресу. Оротова кислота регулює обмін речовин, активізує процеси росту й регенерації клітин, стимулює клітинну утилізацію магнію, прояви його метаболічних ефектів. Оротова кислота в комплексі з магнієм має додаткову терапевтичну дію на серце, дає чіткий анаболічний ефект, поліпшує енергетичні процеси в міокарді.

Магнерот застосовується у комплексній терапії всіх форм ІХС (стенокардія, інфаркт міокарда), при аритміях, магній-залежних м’язових судомах, артеріях. Відомий позитивний ефект при передчасних пологах і загрожує аборті. Магнерот може призначатися під час вагітності й у період годівлі грудьми.

Магнерот можна застосовувати тривалий час. Можливе застосування магнероту при вагітності й у період лактації (грудного вигодовування) за показниками, оскільки у ці періоди потреба в магнії значно збільшується. Якщо його вміст не збалансований, то це може призвести до серйозних ускладнень, у тому числі до невнесення вагітності.

Магнію сульфат. Іони магнію мають широкий спектр дії на організм. Магнію сульфат під час приймання всередину має жовчогінну й проносну дію, за парентерального введення – депримує вплив на ЦНС (залежно від дози може спостерігатися седативний, снодійний або наркотичний ефект). Препарат може поліпшувати мозковий кровообіг. Пригнічує вивільнення медіаторів (переважно ацетилхоліну) у ЦНС і периферичних синапсах, уповільнює нервово-м’язову провідність, знижує рівень

АТ (особливо на тлі АГ), проявляє спазмолітичний ефект за затримки сечовипускання. Знижує збудливість дихального центра; за введення у високих дозах може викликати пригнічення дихання. Показання: як седативний, спазмолітичний, проносний, жовчогінний засіб, на ранніх стадіях гіпертонічної хвороби, при гіпертонічному кризі, еклампсії, судомному синдромі (включаючи епілептичний статус), знеболюванні пологів.

Магнію цитрат. Магнію цитрат поповнює дефіцит магнію, нормалізує обмінні процеси, зменшує збудливість нейронів.

Показання. Дефіцит магнію в організмі, у тому числі за частого прийому проносних засобів, алкоголю, значних психічних і фізичних навантажень.

Мексидол має протиішемічну і антиоксидантну дію, поліпшує функціональний стан ішемізованого міокарда, стабілізує мембранні структури судинної стінки, інгібує агрегацію тромбоцитів, нормалізує порушення мікроциркуляції на ранніх стадіях атерогенезу, має гіпохолестеринемічну дію. Хімічна назва препарату – 2-етил-6-метил-3-оксіпіридину сукцинат. Показаннями до застосування є гострий коронарний синдром, атеросклероз, хронічні форми ІХС (Voronina et al., 2022).

В основі дії препарату лежить його антиоксидантна активність, властивість гальмувати вільнорадикальні процеси, виражена інтенсифікація яких спостерігається при ішемії органів і тканин, особливо в період реперфузії і в умовах критичного зниження кровотоку. Мексидол підвищує концентрацію відновленого глутатіону, активує ендогенну антиоксидантну систему супероксиддисмутази і церулоплазмін, попереджає зниження активності глутатіон-залежних ферментів (глутатіонпероксидази і глутатінредуктази). Виявлено позитивний вплив мексидолу на модуляцію активності мембранозв’язуючих ферментів, іонних каналів, рецепторних комплексів, у тому числі бензодіазепінового, ГАМК, ацетилхолінового; поліпшення синаптичної передачі та пластичності мозку. Мексидол сприяє збереженню структурно-функціональної організації мембран, стимулює активність мембранних ферментів: фосфодіестерази, аденілатциклази, ацетилхолінестерази.

Виявлено позитивний вплив мексидолу на модуляцію активності мембранозв’язуючих ферментів, іонних каналів, рецепторних комплексів, у тому числі бензодіазепінового, ГАМК, ацетилхолінового; поліпшення синаптичної передачі та пластичності мозку. Мексидол сприяє збереженню структурно-функціональної організації мембран, стимулює

активність мембранних ферментів: фосфодіестерази, аденілатциклази, ацетілхолінестерази. Мексидол гальмує розвиток гіперферментемії індукційної NO – синтази в ішемізованому головному мозку. Препарат нормалізує при гострій ішемії окиснення у циклі Кребса та інтенсифікує енергосинтетичні функції мітохондрій і збільшує синтез АТФ та креатинфосфату. Причиною протиішемічного ефекту мексидолу є пряме окиснення сукцинату, котрий входить до його складу, про що свідчить посилення клітинного дихання, що супроводжується відновленням флавінопротеїнів.

Мексидол нормалізує ліпідний обмін, покращуючи кровообіг у мозку.

Мексидол запропонований для вторинної нейропротекції під час лікування ГПМК, дисциркуляторних енцефалопатій, вегетосудинної дистонії, атеросклеротичних порушень мозку. Із цією метою його призначають парентерально (струменево або краплинно) в ізотонічному розчині або розчині Рингера – Локка. Є експериментальні і клінічні дослідження з оцінки нейропротективного дії мексидолу в умовах пренатальної гіпоксії. Показано, що мексидол знижує індукцію апоптозу нейронів СА1 гіпокампа у тварин, які перенесли перинатальну гіпоксію. Також мексидол зберігав функціональну активність мітохондрій нейронів цих тварин. Мексидол за курсового введення в дозі 10–20 мг/кг/добу підвищував ефективність традиційної терапії у дітей із перинатальною енцефалопатією.

Мексидол за курсового введення в дозі 10,0–12,0 мг/кг/добу у дітей із порушеннями ритму на тлі перинатальної енцефалопатії гіпоксично-ішемічного генезу сприяє відновленню процесів ауторегуляції церебральної гемодинаміки у вигляді нормалізації тону судин і швидкості мозкового кровотоку та регресу неврологічної симптоматики. Застосування мексидолу в комплексній терапії екстрасистолій I-II ФК у дітей раннього віку має протиаритмічний ефект у 56% випадків (у тому числі сприяючи повній ліквідації аритмії у 17,2% дітей), оптимізуючи показники внутрішньосерцевої гемодинаміки і розміри порожнин серця, а також поліпшуючи функцію синусового вузла.

Додавання мексидолу до лікування кордароном дає змогу використовувати на 31,5% менші навантажувальні дози останнього за збереження загального протиаритмічного ефекту (76,3% при комбінованій і 69% при монотерапії антиаритмічними препаратами) і попередити розвиток типових для кардіологічних і екстракардіальних побічних реакцій (Voronina et al., 2022). Доцільне динамічне дослідження по-

казників мозкового кровотоку всім дітям раннього віку з частою екстрасистолією для оцінки виразності порушень церебральної гемодинаміки та контролю проведеної терапії. Новонародженим і дітям раннього віку з екстрасистолією I-II ФК на тлі перинатальної енцефалопатії доцільно у складі нейрометаболічної терапії призначення мексидолу в дозі 10–12 мг/кг/добу в/в крапельно № 10 із подальшим переходом на пероральний прийом таблетованої форми в тій самій дозі до 21–25 днів. Дітям раннього віку зі складними порушеннями ритму (парна, групова екстрасистолія) і провідності на тлі перинатальної енцефалопатії доцільне додавання мексидолу в дозі 10–12 мг/кг/добу в/в крапельно № 10 із подальшим переходом на прийом усередину таблетованої форми в тій самій дозі до традиційної антиаритмічної терапії кордароном, що дає змогу знизити навантажувальну дозу останнього, зменшивши тим самим частоту і виразність побічних ефектів.

Протиішемічну дію виявлено у препаратів глюкозаміну, гліциризової кислоти та ін. (Voronina et al., 2022). Препарати увійшли в клінічну практику на підставі того, що при ішемії в клітинах міокарда знижується вміст глікогену, який дані засоби відновлюють. Згодом сполуку вводили хворим на цукровий діабет з ознаками ішемії міокарда. Було виявлено, що препарати знижують смертність, а їх ефективність зумовлена збільшенням вмісту АТФ усередині клітини, зниженням осмолярності переваження, що необхідно для роботи $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-АТФ-ази}$. Подібна кардіопротекція виявлена у карнозину, ацетилкарнозину, брадикініну і препаратів брадикардичної дії, стимуляторів протеїнкінази С, оксиду азоту і препаратів, що збільшують його рівень, відкривачів АТФ – залежних калієвих каналів (нікорандил).

L-карнітин – належить до засобів з анаболічною дією, виконує функцію головного кофактору метаболізму жирних кислот у серці, печінці і скелетних м'язах, відіграє роль головного переносника жирних кислот у мітохондрії, де відбувається їх бета-окиснення до ацетил-КоА (Virmani & Cirulli, 2022). Ацетил-КоА є субстратом для утворення АТФ у циклі Кребса. Карнітин сприяє виділенню із цитоплазми метаболітів і токсичних речовин, поліпшує метаболічні процеси, підвищує працездатність, апетит, прискорює ріст, викликає збільшення маси тіла, знижує функціональну активність щитоподібної залози, сприяє нормалізації основного обміну при гіпертиреозі. L-карнітин також зменшує симптоми фізичного і психічного перенапруження, виявляє нейро-, гепато- та кардіопротекторну дію, знижує в організмі вміст холестерину, уповільнює

утворення судинних атеросклеротичних бляшок, сприяє зменшенню ішемії міокарда та обмеженню постінфарктної зони, стимулює клітинний імунітет, усуває функціональні порушення нервової системи у хворих на хронічний алкоголізм та інші неврологічні захворювання.

Карнітин успішно застосовується в комплексній терапії новонароджених, які перенесли перинатальну гіпоксію (Virmani & Cirulli, 2022). Новонароджені (перенесена перинатальна гіпоксія з явищами гіпоксично-ішемічного (або гіпоксично-геморагічного для недоношених) пошкодження ЦНС по типу церебральної ішемії (ЦІ) і внутрішньошлуночкових крововиливів I–II ст. Недоношені, а також малюки з постгіпоксичними серцево-судинними порушеннями перинатального періоду основної групи отримували додатково до стандартних заходів із виходження та лікування додаткові заходи (оптимальне вигодовування, респіраторна підтримка, корекція електролітів, інфузійна, антибактеріальна і діуретична терапія за показаннями) 10 внутрішньовенних інфузій препарату L-карнітину з переходом на прийом препарату per os у дозі 50 мг/кг/добу у 2 прийоми до 1 місяця. Препарат, розведений у 20 мл 5% розчину глюкози, вводили внутрішньовенно крапельно зі швидкістю 20 крапель за хвилину першої підгрупи (n = 23) в дозі 80–100 мг/кг/добу, другий (n = 20) – 50 мг/кг/добу. Уведення ін'єкційної форми препарату L-карнітин у план лікування доношених і недоношених дітей сприяє кращому набору маси тіла, більш швидкому регресу неврологічних змін, поліпшенню дихальних функцій, становленню ковтального і смктального рефлексів у недоношених дітей. Додаткове призначення L-карнітину внутрішньовенно більш ефективно порівняно з використанням тільки стандартної схеми лікування, воно сприяло поліпшенню клінічного статусу та оптимізації постнатальної діяльності серцево-судинної системи. Нами відзначені ефективна редукція ознак електричної нестабільності та ішемії міокарда, відновлення ЧСС і нормалізація систолічної та діастолічної функцій серця, розмірів порожнин серця, зменшення діаметра і гемодинамічної значущості функціонуючих фетальних комунікацій, відновлення циркадної організації ритму серця, а також скорочення тривалості пауз ритму і представленості аритмій. Найбільш швидкий і повний регрес проявів постгіпоксичної кардіоміопатії спостерігався під час введення препарату протягом 10 днів у дозі до 100 мг/кг/добу і продовження прийому до одного місяця. Внутрішньовенні інфузії препарату L-карнітину переносилися новонародженими задовільно

і не супроводжувалися клінічно значущими побічними ефектами.

Лізин – незамінна амінокислота, бере участь у всіх процесах асиміляції і росту, сприяє осифікації і росту кісткової тканини, стимулює мітоз клітин, підтримує жіночу статеву функцію. Нормалізує мікроциркуляцію і має капіляропротективну дію. Кофермент вітаміну B₁₂ (кобаламід) має анаболічну активність, активізує обмін вуглеводів, білків і ліпідів, бере участь у синтезі метильних груп, в утворенні холіну, метіоніну, нуклеїнових кислот, креатину, стимулює функцію кісткового мозку, що необхідно для нормобласного еритропоезу. Кобаламід сприяє нормалізації порушених функцій печінки та нервової системи, активізує систему згортання крові, у високих дозах викликає підвищення активності тромбопластину і протромбіну. Кофермент вітаміну B₁ (кокарбоксілаза) виявляє регулюючу дію на обмінні процеси в організмі. Особливо важливу роль даний препарат відіграє у вуглеводному і жировому обміні, знижує в організмі рівень молочної і пірвіноградної кислот, поліпшує засвоєння глюкози, трофіку нервової тканини, сприяє нормалізації функції серцево-судинної системи при порушеннях серцевого ритму, стенокардії. Кофермент вітаміну B₆ (піридоксаль-5-фосфат) відіграє важливу роль в обміні речовин, необхідний для нормального функціонування центральної і периферичної нервової системи. Препарат, який є коферментом великої кількості ферментів, котрі впливають на обмін амінокислот, сприяє нормалізації ліпідного обміну, збільшує кількість глікогену в печінці, покращує її детоксикаційні властивості, катаболізує нервовом'язові процеси, які особливо важливі в дитячому віці при затримці розумового та фізичного розвитку, при хронічній втомі та астенії. Як один з основних ферментів, які забезпечують метаболізм L-лізину, визначені лізин-кетоглутарат-редуктаза, сахаропін-дегідрогеназа і сахаропін-оксиредуктаза. У дітей зі спадковою недостатністю цих ферментів виникає синдром сімейної гіперлізінемії, що виявляється у відставанні в розвитку мовлення, гіперактивній поведінці та деяких неврологічних порушеннях. Піпеколова кислота – циклічна імінокислота. Як метаболіт L-лізину виявлена в рослинах, а потім – у фізіологічних рідинах людини. Зазначений синдром гіперпіпеколатемії Zellweger – генетичний розлад, що характеризується підвищеним рівнем піпеколової кислоти в плазмі крові внаслідок зниження активності оксидази, що метаболізує кислоту в тканинах. Цікаві дані про транспорт L-піпеколової кислоти через гематоенцефалічний бар'єр і виборчому поглинанні її різними

мозковими структурами. Установлено найбільш високі індекси поглинання для церебральної кори, стовбура мозку і мозочку. Вивчення кінетики поглинання L-піпеколової кислоти показало двокомпонентний механізм – із низьким і високим поглинанням, що дало змогу зробити припущення про можливу роль у регуляції нейрональної функції цього метаболіту L-лізину. У деяких дослідженнях піпеколова кислота розглядається як нейротрансмітер або нейромодулятор і відіграє роль у центральних гальмівних системах ГАМК (рис. 2).

Другим метаболітом L-лізину, щодо якого також було зроблено припущення про його нейротрансмітерну функцію, є L-альфа-аміноадипат. У дослідженні на зрізах кори головного мозку щурів показано, що накопичення цього метаболіту зрізами є стереоспецифічним і Na-залежним процесом, а виділення стимулюється високою концентрацією іонів K^+ у присутності іонів Ca^{2+} . Важливо також відзначити активність L-альфа-аміноадипату як слабкого конкурентного інгібітора поглинання L-глутамату і L-аспартату клітинами. В останні роки особливу увагу як експериментаторів, так і клініцистів привертає незамінна амінокислота L-лізин як перспективний метаболітотропний нейропротектор. Відомо, що в основі механізму дії L-лізину (рис.) лежить її властивість трансформуватися в організмі в піпеколову кислоту, яка підсилює афінність ГАМК-бензодіазепін-рецепторного комплексу, а також мати властивості часткового антагоніста рецепторів серотоніну. Це виражається в протисудомних, нейротрансмітерних і нейромодулюючому ефектах.

Є низка повідомлень, присвячених дослідженню нейротропних, імунотропних, знеболюючих властивостей L-лізину. Вивчення ролі ендотелію в патогенезі та можливості фармакологічного і немедикаментозного впливу на його функціональний стан є предметом багатьох досліджень і становить значний теоретичний і практичний інтерес.

Найважливішою властивістю лізину є його здатність разом із вітаміном С утворювати L-карнітин. L-лізин бере участь у формуванні колагену – білка сполучних тканин, тому його застосовують у відновний період. L-лізин поліпшує засвоєння кальцію з крові і його транспорт у кісткову тканину, у зв'язку з чим він може бути невід'ємною частиною програми лікування та профілактики остеопорозу. Спільний прийом L-лізину і L-аргініну підсилює реакцію імунної відповіді організму, у цьому разі L-Лізин збільшує ефективність дії L-Аргініну. Бар'єрна роль ендотелію судин як активного органу визначає його головну роль в організмі людини: підтримання гомеостазу шляхом регуляції рівноважного стану протилежних процесів – тону судин (вазодилатація/вазоконстрикція), анатомічної будови судин (синтез/інгібування факторів проліферації), гемостазу (синтез та інгібування факторів фібринолізу і агрегації тромбоцитів), місцевого запалення (вироблення про- і протизапальних факторів). За тривалого впливу факторів, таких як ішемія, відбувається зміна ендотеліальної відповіді з тенденцією до домінування і хронічної гіперактивації вазоконстрикції та гемокоагуляції, факторів росту і проліферації, що в кін-

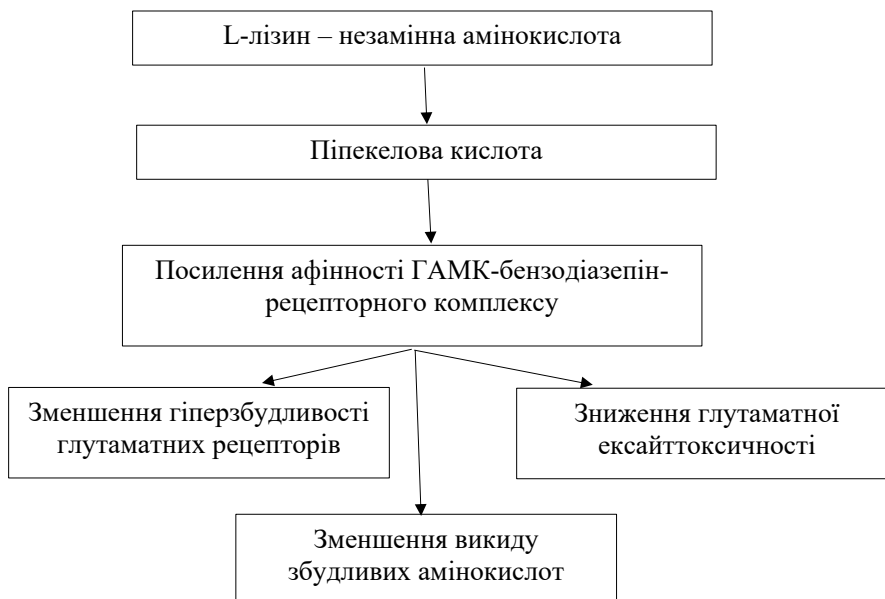


Рис. 2. Механізм дії незамінної амінокислоти L-лізин

цевому підсумку веде до розвитку ендотеліальної дисфункції (Belenichev et al., 2016).

Із антиоксидантів рослинного походження слід відзначити **кверцетин**, який є агліконом флавоноїдного глікозиду рутину (Chekman et al., 2007–2019). Цей біофлавоноїд, який випускається у гранулах, таблетках і розчині для ін'єкцій, здатний запобігати або ліквідувати прояви оксидативного стресу. У препараті виражені антиоксидантні, антирадикальні, мембраностабілізуючі властивості завдяки переважному інгібуванню активності ліпооксигенази, а також, меншою мірою, фосфоліпази, циклооксигенази. Кверцетин попереджає підвищення рівня кальцію всередині клітини, виявляє вазопротекторну дію, пов'язану зі здатністю вивільняти оксид азоту і пригнічувати протейніназу. Інгібування кверцетином протейнінази є дуже значущим чинником у регуляції клітинного поділу і проліферації. Його участь у цих життєво важливих процесах клітини, від яких залежать її розвиток, перебіг і/або результат багатьох патологічних порушень, свідчить про прояв ним множинних фармакологічних властивостей. Особливості хімічної будови молекули кверцетину визначають його здатність пригнічувати ферменти, які відповідають за різні окислювальні реакції і процеси. Такими ферментами, зокрема, є ліпооксигенази і циклооксигенази, які піддають біотрансформації арахідонову кислоту в такі біологічно активні речовини, як лейкотрієни та простагландини. Інгібування кверцетином ліпооксигеназ різних підтипів (ЛО-5, ЛО-12 і ЛО-15), які беруть участь в окисненні арахідонової кислоти, може бути використано для корекції багатьох патологічних процесів. Кверцетин здатний виконувати функції скавенджера супероксидного радикалу, синглетного кисню і брати участь у процесах інгібування утворення ліпідних гідропероксидних радикалів. Кверцетин, нейтралізуючи агресивні киснево-вмісні і нітрозильні радикали, обриваючи ланцюг вільнорадикальних реакцій, здатний припиняти багато патологічних процесів у клітині, забезпечувати надійний захист її гомеостазу і повноцінну життєдіяльність організму в цілому (Di Petrillo et al., 2021). Показано, що введення кверцетину зменшує когнітивний дефіцит у недоношених щурят із перинатальною церебральною ішемією/гіпоксією, індукованою черепно-мозковою травмою за рахунок збільшення кількості клітин – попередників олігодендроцитів (OPCs) субвентрикулярної зони. Кверцетин підсилює фосфорилування фактору транскрипції CREB (cyclic-AMP Response Element Binding Protein) і збільшує рівень нейротрофічного фактору мозку (BDNF – brain-derived neurotrophic factor), що може

бути механізмом, який лежить в основі збільшення нейронної проліферації і синаптогенезу.

Таурин зменшує прояви інтоксикації серцевими глікозидами, а також потенціює нормалізуючу серцевими глікозидами дію на енергетичні запаси. Увагу дослідників привертає продукт денатурації цистеїну – таурин, виділений у XIX ст. із жовчі вола як продукт деградації цистеїну. Хімічна структура таурину – 2 аміноетанолсульфонова кислота (Chekman et al., 2009). Відповідно до сучасних класифікацій ліків, таурин відноситься до метаболічних препаратів. Ці сполуки вважали спочатку інертними за метаболізмом. Таурин міститься, головним чином, у збуджуваних тканинах. Найбільший вміст цистеїну спостерігається в органах, де відбувається інтенсивний обмін речовин, тому таурин і вважають одним із найбільш універсальних модифікаторів метаболізму нервової тканини, міокарда, печінки, кришталика ока. Зміст таурину в тканинах коливається від 2 до 30 мкмоль/кг, а в клітинах сітківки досягає 50 ммоль/кг (епітелій і фоторецептори) (Kolesnik et al., 2012–2013). Експериментальними і клінічними дослідженнями встановлено, що зв різних патологічних станів (голодування, гіпоксія, захворювання серцево-судинної, гепатобіліарної системи, променева хвороба, катаракта) має місце зниження вмісту таурину в крові, мозковій тканині, тканинах печінки, кришталика ока. Це стало підставою для подальшого дослідження клініко-фармакологічних властивостей таурину, зокрема фармакокінетики, фармакодинаміки, токсичної дії. Фармакокінетику таурину вивчали в експериментах на тваринах, людині (здорових добровольцях і хворих із серцевою недостатністю II–III ФК). Під час проведення експериментів на тваринах визначено, що після перорального введення таурину 90% препарату екскретується з жовчю, 10% – із фекаліями. За внутрішньовенного введення за 24 години екскретується 44% таурину, хоча через 48 годин в організмі ще визначається 40% міченого таурину.

За внутрішньовенного введення таурину здоровій людині вже через 1 год. рівень сполуки зростає з 1,37 до 15,54 мг/100 кг, через 2 год. зменшується до 14,78 мг/100 кг. Через 6 год. концентрація таурину в крові наближається до контрольних значень. Триваліше знаходиться таурин в організмі за перорального введення. Так, за перорального введення таурину в складі таблеток хворим із серцевою недостатністю за 20 хв. до їжі вже через 30 хв. спостерігається підвищення рівня таурину в крові на 17–18%. Максимальний вміст таурину в системному кровообігу визначали через 1,5–2 год., концен-

трація препарату в крові становить 19–70% дози і досягає 400, 410, 800 ммоль/кг. Поступове зниження концентрації таурину спостерігається через 2; 4–5; 6,5–7 год. Через 24 і 30 год. рівень таурину повертається до початкових значень. Під час визначення фармакодинаміки таурину встановлено, що він проявляє різноманітну клініко-фармакологічну активність. Дослідженню нейротропного ефекту таурину присвячено дослідження його впливу на активність $\text{Na}^+\text{-K}^+$ і $\text{Mg}^{2+}\text{-Ca}^{2+}$ АТФ-аз, цитоплазматичних ферментів – НАД ізоцитрат-дегідрогенази, L-гліцерин-3-фосфат-дегідрогенази при гіпоксії. Препарат попереджав зниження активності мітохондріальної Na^+ , K^+ -АТФ-ази та Ca^{2+} -залежних ферментів. Таурин здатний стимулювати зростання аксонів і аксоплазматичний транспорт макромолекул. Подібно ГАМК таурин сприяє передачі нервових імпульсів у синапсах. Таурин у концентрації 10^{-6} – 10^{-4} М пригнічує K^+ стимульоване вивільнення глутаміну шляхом впливу на пресинаптичні Ca^{2+} канали L-типу ізольованих синапсом кори мозку. Таурин під час фізичного навантаження обмежує зростання продуктів перекисного окиснення ліпідів і попереджає зниження показників антиоксидантного захисту (вміст глутатіону, активність супероксиддисмутази).

Установлено, що таурин бере участь у проведенні нервового імпульсу, нормалізує метаболізм нервових клітин. Додавання таурину в раціон недоношеним немовлятам із масою менше 1 300 г прискорює розвиток нервової системи, поліпшує провідність слухового нерву. Стимулююча дія таурину на імпульсну активність різних зон головного мозку може бути більш виражена, ніж у ГАМК.

Для нейронів головного мозку важливим є встановлення ролі таурину як засобу осморегуляції. Відзначено кореляційний зв'язок між вмістом води в тканинах мозку і рівнем таурину. Додавання до дієти таурину попереджало морфологічні зміни в мозковій тканині і розвиток набряку та ішемії мозку. Із цим пов'язані рекомендації про доцільність додавання таурину до препаратів базисної терапії (тренталу, цинаризину, седативних засобів) під час лікування хворих з органічними ураженнями мозку різного генезу.

Препарат сприяє поліпшенню кортикальних функцій мозку, пам'яті, розумової працездатності, концентрації уваги, прискоренню редукції неврологічних порушень. Таурин необхідно поєднувати з вітамінними препаратами (піридоксину гідрохлорид, ціанокобаламін, препарати аденілових нуклеотидів) для посилення нейрометаболітоутропної дії. У зв'яз-

ку з впливом таурину на аферентні та еферентні ланки нервової регуляції сечового міхура повідомлялося про доцільність включення таурину в комплексне лікування нейрогенної дисфункції сечового міхура у дітей.

Відома властивість таурину як біологічно активної сполуки впливати на гормональний гомеостаз (знижує рівень тироксину і трийодтироніну в тканинах щитоподібної залози). Установлено гіпоглікемічну дію таурину, а також ефективність тауринових (тауфонових) інтрамамолярних блокад при фібрознокистозній мастопатії. Таурин у вигляді очних крапель (препарат тауфон) широко застосовують в офтальмології. Препарат має властивість перетворювати сульфгідрильні групи на дисульфідні, нормалізувати метаболізм тканин ока, стабілізувати очний тиск, сповільнювати розвиток катаракти, міопатії, дистрофії сітківки, глаукоми.

Таурин – необхідний субстрат для нормального функціонування печінки. Препарат підвищує синтез жовчних кислот, стимулює гліколіз, глюконеогенез проявляє антиоксидантну дію. Під час уведення щурам у дозі 100 мг/кг при гострій гіпоксії таурин меншою мірою в тканинах печінки, ніж в мозковій тканині, попереджає зниження активності $\text{Na}^+\text{-K}^+$ -АТФ-ази та Ca^{2+} залежних ферментів. Важливим у механізмі дії таурину є утворення комплексу з ліпохоловою кислотою, яка у вільному стані індукує окиснення ендogenous таурину.

Наведено докази на користь можливого протекторного впливу таурину на процеси оксидативного стресу, активність ферментів циклу Кребса, рівень кальцію при експериментальній гіпоксії, яка стверджує наявність у препараті антигіпоксичного ефекту. Антигіпоксична дія таурину сприяла застосуванню акушерами-гінекологами 4% розчину тауфону парентерально вагітним протягом останніх чотирьох днів вагітності, яке попереджало гіпоксичні порушення тканин плода, було доцільним при затримці розвитку плода.

Можна констатувати такі клініко-фармакологічні властивості таурину:

1. Гальмівна нейромедіаторна функція сприяє нормалізації синаптичної передачі з розвитком протисудомної активності.
2. Регулює функцію мембран клітин, оптимізуючи енергетичний і електролітний обмін.
3. Регулює функцію імунної системи, підвищуючи опірність організму до зовнішніх негативних чинників.
4. Підвищує скоротливу функцію міокарда, стабілізує серцевий ритм.

5. Стимулює регенеративні властивості тканин при пошкодженнях і дегенеративних процесах, зокрема в сітківці, судинах і печінці.

6. Знижує рівень холестерину в крові.

7. Знижує токсичність інших медикаментів, зокрема серцевих глікозидів.

Різноманітна клініко-фармакологічна активність зумовила показання до застосування таурину для лікування дегенеративних порушень сітківки, діабетичної катаракти, судомних нападів, викликаних набряком мозку, хронічної серцево-судинної недостатності, порушень функції імунної системи. Продовження досліджень із вивчення клініко-фармакологічних властивостей таурину дасть змогу визначити нові показання до застосування цього метаболічного препарату.

Важливим аспектом сучасної фармакології є цілеспрямований пошук сполук метаболічного типу дії, які регулюють енергетичний гомеостаз у ткани-

нах життєво важливих органів при різних захворюваннях і екстремальних ситуаціях. Ці медикаменти активують ендогенні ферментні системи і сприяють транспорту в клітину екзогенних метаболітів, а також біометалів. Такими фізіологічно активними речовинами вважають амінокислоти, зокрема глутамінову кислоту. Використання таурину (10–16 мг на добу протягом 2–7 днів) у вагітних жінок при ускладненому перебігу вагітності і напередодні пологів сприяє поліпшенню стану плода та перебігу періоду ранньої неонатальної адаптації у новонародженої дитини. Таурин, який входить у комплексну терапію гіпоксично-ішемічного ураження нервової системи у новонароджених дітей, сприяє більш ефективній динаміці ліквідації патологічного процесу. Під час використання таурину в комплексній терапії у вагітних жінок і новонароджених відхилень у фізичному і нервово-психічному розвитку дітей протягом одного року життя не відзначається.

ЛІТЕРАТУРА

- Belenichev, I. F., Chekman, I. S., Shah, F., Nagornaya, E. A., Gorbacheva, S. V., Gorchakova, N. A., Bukhtiyarova, N. V., & Reznichenko, Y. G. (2020). Thiol-disulfide system: role in endogenous cyto- and organoprotection, pharmacological modulation pathways. Kiev : LLC Publishing House «Euston». 232 p. (Ru)
- Belenichev, I. F., Cherniy, V. I., Kolesnik, Y. M., Pavlov, S. V., Andronova, I. A., & Abramov, A. V. (2009). Rational neuroprotection. Donetsk : Zaslavskiy AYU. (Ru)
- Belenichev, I. F., Cherniy, V. I., Nagornaya, E. A., Pavlov, S. V., Cherniy, T. V., Gorchakova, N. A., Bukhtiyarova, N. V., Andronova, I. A., & Kucherenko, L. I. (2014). Neuroprotection and neuroplasticity: monograph. Kiev : Polygraph Plus LLC. 512 p. (Ru)
- Belenichev, I. F. (2013). The role of heat shock proteins in the implementation of molecular biochemical mechanisms of neuroprotection. *Pharmacology and Medical Toxicology*. № 6(36). P. 72–80. (Ru)
- Belenichev, I. F., & Bila, Y. V. (2017). The relationship between the concentration of HSP 70 activity of the thiol-disulfide system and the degree of neurological disorders in the modeling of acute cerebral ischemia. *Bulletin of Problems of Biology and Medicine*. № 1(135). P. 86–91. (Ru)
- Belenichev, I. F., & Demchenko, A. V. (2015). Poor evaluation of the effectiveness of current neuroprotective agents in experimental chronic cerebral ischemia. *Zaporozhye Medical Journal*. № 2. P. 37–41. (Ukr)
- Belenichev, I. F., & Litvinenko, E. S. (2015). Influence of modulators of the glutathione system – selenase and glutoxim on the energy metabolism of the brain in conditions of experimental acute cerebrovascular accident. *Pharmacology and Medical Toxicology*. № 6(46). P. 41–46. (Ru)
- Belenichev, I. F., Gorbacheva, S. V., Demchenko, A. V., & Bukhtiyarova, N. V. (2014). The thiol-disulfide balance and the nitric oxide system in the brain tissue of rats subjected to experimental acute impairment of cerebral blood flow: The therapeutic effects of nootropic drugs. *Neurochemical Journal*. № 8(1). P. 24–27. URL: <https://doi.org/10.1134/s181971241401005x> (Ru)
- Belenichev, I. F., Kolesnik, Y. M., Pavlov, S. V., Sokolik, E. P., & Bukhtiyarova, N. V. (2012). Malate-aspartate shunt in reactions of neuron adaptation to ischemia conditions: molecular-biochemical mechanisms of activation and regulation. *Neurochemistry*. № 29(1). P. 1–28. (Ru)
- Belenichev, I. F., Litvinenko, E. S., & Subacheva, T. I. (2016). Markers of protein oxidative modification and nitrosating stress in experimental ischemic stroke and pharmacological modulation of the glutathione system. *Pharmacology and Medical Toxicology*. № 2. P. 30–36. (Ru)
- Belenichev, I. F., Lytvynenko, E. S., & Kamyshnyi, A. M. (2018). The mrna expression character of HIF-1 α And HIF-3 α , nitrotyrosine, cGMP and interleukins in the Mongolian gerbils brain with acute ischemia during the glutathione system modulators therapy. *Bulletin of Problems Biology and Medicine*. № 1.1(142). P. 103–108. URL: <https://doi.org/10.29254/2077-4214-2018-1-1-142-103-108> (Ru)
- Belenichev, I. F., Mazur, I. A., Abramov, A. V., Kucherenko, L. I., Bukhtiyarova, N. V., Egorov, A. A., Belenicheva, O. I., & Polyakova, E. N. (2013). The endothelium-protective effect of 3-methyl-1,2,4-triazolyl-5-thioacetate (s)-2,6-diaminohexanic acid (lysiniun): Effects on the expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and the characteristics of the endotheliocytes of the cerebral vessels of animals with cerebral ischemia. *Neurochemical J*. № 7(4). P. 296–302. URL: <https://doi.org/10.1134/s181971241304003x>
- Belenichev, I. F., Mazur, I. A., Kucherenko, L. I., Nagornaya, E. A., Gorbacheva, S. V., & Bidnenko, A. S. (2016). The molecular and ultrastructural aspects of the formation of mitochondrial dysfunction in the modeling of chronic cerebral ischemia: The mitoprotective effects of Angiolin. *Neurochemical J*. № 10(2). P. 131–136. URL: <https://doi.org/10.1134/s1819712416010025>

- Belenichev, I. F., Pavlov, S. V., & Kucherenko, L. I. (2014). Neuro and mytoprotective effects of Angiolin and Cerebrocurin. *Pharmacology and Medical Toxicology*. № 3. P. 3–11. (Ru)
- Belenichev, I. F., Yasinskiy, R. N., & Litvinenko, E. S. (2014). The changes of oxidative status markers in patients with newly diagnosed HIV/AIDS-associated lung's tuberculosis after the course of treatment. *J. of New Medical Technologies*. № 21(3). P. 135–139. URL: <https://doi.org/10.12737/5919> (Ru)
- Bielenichev, I. F., Vizir, V. A., Mamchur, V. Y., & Kuriata, O. V. (2019). Place of tiotriazoline in the gallery of modern metabolotropic medicines. *Zaporozhye Medical J.* № 21(1). URL: <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2019.1.155856> (Ru)
- Chekman, I. S., Belenichev, I. F., Nagornaya, E. A., & Gorchakova, N. A. (2016). Preclinical study of the specific activity of primary and secondary neuroprotective agents. Guidelines. Publishing House Euston. 82 p. (Ru)
- Chekman, I. S., Belenichev, I. F., Demchenko, A. V., Bobrova, V. I., Gorchakova, N. A., Kucherenko, L. I., & Bukhtiyarova, N. V. (2014). Nootropics in a complex therapy of chronic cerebral ischemia. *Nauka Ta Innovacii*. № 10(4). P. 61–71. URL: <https://doi.org/10.15407/scin10.04.061>
- Chekman, I. S., Belenichev, I. F., Gorchakova, N. A., Kucherenko, L. I., Bukhtiyarova, N. V., & Pogotova, G. A. (2014). Antioxidants: clinical and pharmacological aspect. *Ukrainian Medical Chronicle*. № 1. P. 22–28. № 1(99). P. 23–33. (Ru)
- Chekman, I. S., Gorchakova, N. A., Frantsuzova, S. B., & Nagornaya, E. A. (2009). *Metabolic and metabolotropic drugs in the system of cardio and organ protection*. 155p. (Ru)
- Chekman, I. S., Gubsky, Y. I., & Belenichev, I. F. (2010). Preclinical study of the specific activity of potential neuroprotective drugs. Kiev : SPC of the Ministry of Health of Ukraine. (Ru)
- Davtian, L. L., Korytniuk, R. S., Drozdova, A. O., Naumova, M. I., & Olifirova, T. F. (2022). MAGNESIUM IN DRUGS. *Proceedings of the XIX International Scientific and Practical Conference*. P. 594–607. URL: <https://doi.org/10.46299/isg.2022.1.19>
- Di Petrillo, A., Orrù, G., Fais, A., & Fantini, M. C. (2021). Quercetin and its derivatives as antiviral potentials: A comprehensive review. *Phytotherapy Research*. № 36(1). P. 266–278. URL: <https://doi.org/10.1002/ptr.7309>
- Galenko-Yaroshevsky, P. A., Chekman, I. S., & Gorchakova, N. A. (2001). *Essays on the pharmacology of metabolic therapy*. M. : Meditsina. 240 p. (Ru)
- Golosnaya, G. S. (2009). *Neurosurgical aspects of the pathogenesis of hypoxic brain damage in newborns*. M. : Medpraktika. 128 p. (Ru)
- Kolesnik, Y. M., Chekman, I. S., Belenichev, I. F., Gorbacheva, S. V., Gorchakova, N. A., Bukhtiyarova, N. V., & Kolesnik, Y. M. (2013). Thiol-disulfide balance is a determining factor in neuronal resistance to nitrosating stress under conditions of cerebral ischemia (literature review). *Journal of NAMS of Ukraine*. № 19(1). P. 3–11. (Ru)
- Kolesnyk, Yu. M., Chekman, I. S., Yakovleva, I. Yu., Belenichev, I. F., Abramov, A. V., & Gorchakova, N. O. (2012). Comparative analysis of the influence of taurine and piracetam on morphological changes in the rat brain during circulatory hypoxia. *Reports of the National Academy of Sciences of Ukraine*. № 8. P. 160–165. (Ru)
- Shabalov, N. P., & Tsvelev, Y. V. (Eds.). (2004). *Fundamentals of perinatology: textbook (3rd ed.)*. M. : MEDpress-inform. 40 p. (Ru)
- Shaforostova, E. A., Gureev, A. P., Volodina, D. E., & Popov, V. N. (2022). Neuroprotective effect of Mildronate and L-carnitine on the cognitive parameters of aged mice and mice with LPS-induced inflammation. *Metabolic Brain Disease*. URL: <https://doi.org/10.1007/s11011-022-01047-9>
- Virmani, M. A., & Cirulli, M. (2022). The role of L-carnitine in mitochondria, prevention of metabolic inflexibility and disease initiation. *International Journal of Molecular Sciences*. № 23(5). P. 2717. URL: <https://doi.org/10.3390/ijms23052717>
- Voronina, T. A., Kraineva, V. A., Zolotov, N. N., Kotel'nikova, S. O., & Val'dman, E. A. (2022). The role of oxidative stress in hemorrhagic stroke and restorative effects of mexidol. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii Im. S.S. Korsakova*. № 122(8). P. 65. URL: <https://doi.org/10.17116/jnevro202212208265>

Стаття надійшла до редакції 29.07.2022

Стаття прийнята до друку 28.09.2022

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Внесок авторів:

Беленічев І.Ф. – загальне керівництво під час написання статті, узагальнення результатів аналізу;

Горчакова Н.О. – аналіз та узагальнення даних про метаболіотропну кардіопротекцію;

Кучковський О.М. – описання механізму антиоксидатної дії метаболіотропних засобів;

Риженко В.П. – описання механізмів ендогенної цито-, кардіо- і нейропротективної дії метаболіотропних засобів;

Варавка І.П. – аналіз і узагальнення даних про метаболіотропні засоби у педіатричній практиці;

Варванський П.А. – описання механізмів енерготропної дії;

Горова Е.В. – збір та аналіз огляду літератури, редагування статті.