

**МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
ХЕРСОНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
Факультет біології, географії і екології
Кафедра біології людини та імунології**

**ВПЛИВ ТРИМЕТИЛГІДРОЗІНІО ПРОПІОНАТУ НА ОРГАНІЗМ У
РІЗНИХ ФУНКЦІОНАЛЬНИХ СТАНАХ**

Кваліфікаційна робота (проект)
На здобуття ступеня вищої освіти «бакалавр»

Виконала: студентка 4 курсу 411 групи
Спеціальності 091 Біологія
Освітньо-наукової програми Імунологія
Копійка Інна Анатоліївна
Керівник: доц. Бесчасний С.П.
Рецензент: доц. Загороднюк Н.В.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ ТА СПЕЦІАЛЬНИХ ТЕРМІНІВ.....	3
ВСТУП.....	4
РОЗДІЛ 1	6
ЗАГАЛЬНИЙ ОГЛЯД ПОХІДНИХ ТРИМЕТИЛГІДРАЗИНІЮ ПРОПІОНАТУ	6
1.1. Структура та властивості	6
1.1.1. Біодоступність мельдонію.....	7
1.1.2. Зміни каталітичної активності під впливом мельдонію.	9
1.2. Триметилгідрозинію пропіонат, як основний компонент кардіопрепаратів ...	9
РОЗДІЛ 2	11
ЛАБОРАТОРНІ ВИПРОБУВАННЯ МЕЛЬДОНІЮ	11
2.1. Використання моделі нейротоксичності AZT	11
2.2. Дослідження моделі хвороби Паркінсона	12
2.3. Модель емоційно-больового стресу.....	13
РОЗДІЛ 3	15
КОРЕГУЮЧИЙ ВПЛИВ ТРИМЕТИЛГІДРАЗИНІЮ ПРОПІОНАТУ НА РІЗНІ СИСТЕМИ ОРГАНІЗМУ	15
3.1. Метаболічні зміни організму під дією препарату.....	15
3.2. Кардіопротекторні механізми захисту зумовлені впливом мельдонію	16
3.2.1. Ураження сполучної тканини.....	17
3.3. Позитивні зміни з боку системи травлення.....	19
3.3.1. Гепатопротекція.	20
3.3.2. Внесок у лікування ЦД II типу	21
3.4. Імуномодулюючий вплив	22
3.5. Застосування в акушерській практиці.....	24
3.5.1. Вплив на гладкі м'язи.....	25
3.6. Використання в офтальмології.....	26
3.7. Мілдронат в комплексній терапії.....	27
3.8. Відносно негативний вплив препарату.....	29
ВИСНОВКИ	32
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	34

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ ТА СПЕЦІАЛЬНИХ ТЕРМІНІВ

АДФ – аденозиндифосфат

АМФ – аденозинмонофосфат

АТФ – аденозинтрифосфат

АТХ – анатомо-терапевтично-хімічна класифікація

ГАМК – гамма-аміномасляна кислота

ЖК – жирні кислоти

Ко-А – кофермент А

ССС – серцево-судинна система

УСТ – ураження сполучної тканини

ЦД – цукровий діабет

AZT – азидотимідин

GFAP – гліальний фібрилярний кислий білок

iNOS – індукуюча синтаза оксиду азоту

NO – оксид азоту

OCTN – транспортний білок, пов'язаний з дефіцитом карнітину

ТН – тирозин гідроксилаза

6-OHDA – оксидопамін, синтетичний нейротоксин

$C_6H_{12}O_6$ – глюкоза

ВСТУП

Хвороби сучасних українців характеризуються вираженою коморбідністю, для якої факторами ризику є: куріння, зловживання алкоголем, ожиріння, гормональні порушення, цукровий діабет. Це призводить до появи труднощів у лікуванні та коригуванні поліорганичних порушень, які з'являються під впливом зазначених факторів, крім того, важко підібрати відповідні препарати для лікування. Саме тому варто звернути увагу на цитопротектори, які діють на весь організм і здатні захищати клітини від впливу агентів, що порушують нормальний метаболізм [12].

Метаболічна сполука мельдоній (триметилгідразинію пропіонат) відповідає вимогам, і належить до класу цитопротекторів-антигіпоксантів. Вона впливає на метаболічні ланки енергетичного ланцюгу, знижує інтенсивність окислення жирних кислот в умовах ішемії. Але основною відмінністю мельдонію від інших лікарських засобів, що впливають на обмін речовин, є наявність додаткових лікувальних ефектів, які дозволяють широко використовувати його в терапії [3].

Актуальність проблеми. Пріоритетним завданням науки і медицини на сьогодні, є вивчення особливостей людського організму, його захисних сил. Ці знання допоможуть вберегти людство від небезпечних інфекцій, вірусів та ракових захворювань. Дедалі більше на фоні прийому основних препаратів, використовують ще й цитопротектори. Фармакологічний ринок в Україні пропонує препарати триметилгідразинію пропіонату (мельдоній), під різними промисловими назвами. Зараз простежується широке застосування цих лікувальних засобів у кардіології та неврології. Насправді ж, спектр їх використання набагато ширший. Після синтезу мельдонію, в Латвійському університеті, існував ряд експериментальних досліджень, де оцінювався вплив даної сполуки на організм. Даною проблемою займались: Ю. Л.

Сутулов, який вивчав вплив сполуки на серцевий м'яз; Л. В. Логунова – тромболітичну активність мельдонію та стресові пошкодження шлунку; В. В. Попов – стресові пошкодження серця, на фоні лікування препаратом.

Згодом, кількість таких експериментів знизилась, хоча багато аспектів залишилось поза увагою. Наприклад, можна припустити, що мельдоній може бути застосований у якості імуноад'юванта. Клінічні дослідження, які б підтверджували даний факт є, але їх кількість незначна. Тому, нестача інформації дозволяє продовжувати дослідження, з метою з'ясування деталей впливу на різні системи організму, зокрема на імунну.

В Україні цікавість до цитопротекторів тільки починає зростати. Наразі ведуться дослідження в провідних медичних університетах та науково-дослідних інститутах.

Мета дослідження. Дослідити вплив 3-(2,2,2-триметилгідразинію) пропіонату на живі організми при патологічних станах, зумовлених гіпоксією та порушенням обміну речовин.

Об'єкт дослідження. Функціональні системи організму.

Предмет дослідження. Здатність триметилгідразинію пропіонату здійснювати вплив на живий організм.

Завдання дослідження:

1. Розглянути особливості триметилгідразинію пропіонату, та його похідних.
2. На прикладах конкретних «моделей» патологічних станів, сформулювати поняття про дію сполуки.
3. Висвітлити внутрішньоклітинні перетворення, викликані мельдонієм.
4. На фоні органних дисфункцій, розглянути вплив 3-(2,2,2-триметилгідразинію) пропіонату, як складової лікарських засобів.

Структура дипломної роботи. Робота складається зі вступу, 3 розділів, висновків, списку використаних джерел. У роботі є 1 таблиця, 5 рисунків.

РОЗДІЛ 1

ЗАГАЛЬНИЙ ОГЛЯД ПОХІДНИХ ТРИМЕТИЛГІДРАЗИНІЮ ПРОПІОНАТУ

1.1. Структура та властивості

Ідея синтезу триметилгідразинію пропіонату (мельдоній) зародилася в «Інституті органічного синтезу Латвії», коли в 1970 році було отримано завдання утилізувати 1,1-диметилгідразин, ракетно-паливні відходи, яких в Іркутську накопичилося тисячі тонн. Іварс Калвіньш проводив "закриті" дослідження, і протягом багатьох років розробляв дану речовину. Його співавтором був засновник Інституту – С. Хіллер. Спочатку дане з'єднання запатентували як засіб для стимулювання росту свійської птиці та тварин, а також в якості засобу, який контролює ріст рослин. Ідея використовувати мельдоній в клінічній медицині з'явилася пізніше, після того як виявили його незвичайні властивості.

Триметилгідразинію пропіонат – це аналог гамма-бутеробетайну. Молекула, є поляризованою та іонізованою. Завдяки цьому, погано розчиняється в ліпідному шарі клітинних мембран, і для транспорту необхідні ендогенні сполуки, які переміщують катіони та аніони. Результативність цих взаємодій залежить від рН середовища. До того ж, молекула може бути інгібованою сполуками, які вступають в карнітиновий цикл.

Мельдоній адсорбується клітинами крові, і утворює іонні гідрофобні пари з ліпідами плазми. Хімічні властивості дозволяють даній речовині формувати нековалентні комплекси не тільки з полярними молекулами, а й з нейтральними (це підтверджується здатністю долати гематоенцефалічний бар'єр). В клітині мельдоній легко дисоціює і включається в карнітиновий цикл (іноді може залишатися в складі інших сполук). Далі, відбувається

зниження рівня карнітину та не накопичуються активні форми жирних кислот. Існує певна залежність, при якій, зі збільшенням карнітину, підвищується концентрація триметилгідразинію пропіонату (за рахунок виходу з жирових депо). Через свою біполярність мельдоній здатен зв'язуватись як з альбумінами так і з імуноглобулінами. Тому, в такому вигляді, речовина здатна тривалий час затримуватись в організмі, повільно проникати в тканини, і не метаболізуватися [18].

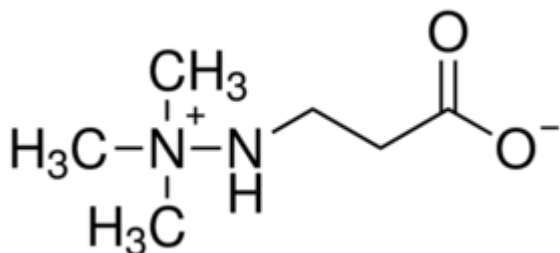


Рис. 1.1. Структурна формула 3-(2,2,2-триметилгідразинію) пропіонату [18]

1.1.1. Біодоступність мельдонію. Визначаючи оптимальний спосіб введення мельдонію, слід враховувати, що біодоступність препарату після внутрішньовенного введення становить 100%. Максимальна концентрація в плазмі крові досягається відразу після введення, з подальшою метаболізацією і виведенням через нирки (період напіввиведення – 3-6 годин). При в/м введенні біодоступність препарату дещо знижується, оскільки лікарський препарат надходить до кровотоку не відразу, при цьому, зниження васкуляризації (наприклад, у пацієнтів похилого віку) може знижувати швидкість всмоктування ліків, а частина препарату буде депонуватися в місці введення, утруднюючи надходження всієї дози у кров, і часто викликає побічні ефекти. Разом з тим, такі ін'єкції є найбільш поширеними, через свою простоту та доступність. Пероральний прийом у вигляді розчину, викликає максимальну концентрацію в плазмі через 2 год., а період напіввиведення становить близько 18 годин [18].

В останні роки, з'явилися дані про лікувальні властивості магнітолазерофорезу (МЛФ). Це метод введення в організм через шкіру біологічно активних речовин, за допомогою магнітолазеротерапії. Процедура полягає в одномоментному застосування інфрачервоного лазера і магнітотерапії (що дозволяє збільшити коефіцієнт поглинання). Використання такого методу, після в/м введення мельдонію підсилює місцевий кровотік і метаболізм, сприяє швидкій проникності ліків (на сьогоднішній день таке лікування ще тільки набуває популярності, тому більш детальні дані відсутні).

Існує ще один спосіб, що дозволяє лікарським речовинам проникати в організм. Завдяки тому, що мельдоній має добру водорозчинність, а молекули мають відносно невеликі розміри, це дозволяє застосовувати даний препарат у вигляді черезшкірного електрофорезу (саме у Білорусії експериментально розроблена методика такого електрофорезу). Препарат стійкий до дії постійного струму, а вплив інших фізичних факторів не вивчався. Дослідження електрофоретичної рухливості лікарського засобу з різними мембранами дозволили встановити, що він проявляє себе як біполярне з'єднання, пересуваючись в напрямку обох полюсів. Однак, значно більша частка препарату переходить до катода (ймовірно, це обумовлено наявністю на його поверхні молекул з позитивно зарядженими групами). Тому, препарат необхідно вводити з анода. Запропонований метод вперше був використаний в гінекології, при комплексному лікуванні запальних процесів. Мельдоній вводили шляхом анодного електрофорезу щодня, курсом до 10 процедур. В результаті спостерігався позитивний ефект (зникнення больового синдрому, зменшення індурації тканин в області придатків матки, а також нормалізація параметрів гомеостазу організму) [6; 2].

Результати практичного застосування електрофорезу з мельдонієм відображені в поодиноких роботах (лікування парадонтозу, підшлункової

залози, ішемічні порушення, комплексне лікування головного болю). Разом з тим, дані про такий метод лікування описуються тільки з позитивного боку.

Нині раціональним слід визнати парентеральний спосіб введення препарату, ефективність якого підтверджена даними багатьох клінічних випробувань.

В сучасній фізіотерапії для того, щоб забезпечити кращу доступність парентерального введення ліків, використовують методику внутрішньоорганного електрофорезу. Це попереднє введення ліків всередину в/в, в/м, інгаляційно, і подальші фізіотерапевтичні маніпуляції, що сприяють активному проходженню препарату через інтерстиціальні мембрани, завдяки чому посилюється його надходження в кров'яне русло. Як результат, підвищується біодоступність препарату і його вибіркоче накопичення у визначених тканинах [6].

1.1.2. Зміни каталітичної активності під впливом мельдонію. Ферменти цитохрому P450 (CYP) – сімейство гемовмісних оксигеназ, що здійснюють I фазу біотрансформації ксенобіотиків, в тому числі близько 75% лікарських препаратів, і беруть участь в метаболізмі ендогенних фізіологічно активних сполук. За допомогою електроаналізу було проведено дослідження інтерференції субстратів цитохрому P450 3A4 диклофенаку та еритроміцину, з метаболічними лікарськими препаратами, що мають антиоксидантні властивості, а також з Мельдонієм. Препарат мельдоній, так само як і L-карнітин, ліпоева кислота, не впливає на електрокаталітичну активність P450 3A4. В результаті чого, знижується ймовірність виникнення межпрепаратної взаємодії на рівні біотрансформації лікарських препаратів, при його використанні в складі комплексної фармакотерапії [9].

1.2. Триметилгідразинію пропіонат, як основний компонент кардіопрепаратів

На сьогоднішній день, широкої популярності набули цитопротектори метаболічної дії, які використовуються в кардіології. Варто звернути увагу на сполуку – 3-(2,2,2-триметилгідразинію) пропіонат (мельдоній), який в аптеках зустрічається під промисловими назвами: Мілдронат, Метонат, Тризипін, Метамакс та ін. Він блокує бета-окислення жирних кислот в мітохондріях і стимулює окислення глюкози. Однією зі специфічних рис, перерахованих препаратів, є індукція біосинтезу оксиду азоту в ендотелії кровоносних судин, цим самим зменшується опір периферичних кровоносних судин і агрегація тромбоцитів. Зростає еластичність мембран еритроцитів, а також покращується дія ферментів, що забезпечують перенесення макроергічних сполук та іонів [1].

Донедавна, широко вивчався захисний вплив триметилгідразинію пропіонату на різних моделях серцево-судинних захворювань. Результати показали, що тривале вживання препаратів, що містять цю сполуку, забезпечує інший механізм продукції АТФ, шляхом оптимізації енергетичного обміну під час гіпоксії.

Значне зменшення розміру інфаркту було виявлено на моделі некрозу серцевого м'язу. Пізніше встановлено, що протиінфарктний ефект безпосередньо пов'язаний зі зменшенням кількості L-карнітину в серцевих тканинах, що додатково зменшує транспорт жирних кислот, і захищає зовнішню мітохондріальну мембрану серця. Введення мельдонію та його оротатної солі зменшило тривалість і частоту аритмій. А в ході дослідження на моделі серцевої недостатності, було продемонстровано, що лікування гальмує розвиток гіпертрофії лівого шлуночка, та зменшує підвищення діастолічного тиску. У дослідженні, із ознаками застійної серцевої недостатності, індукованої інфарктом міокарда, порожнина лівого шлуночка не розширювалась, послаблювалось підняття та гіпертрофія правого передсердя, і загалом організм краще адаптувався до патологічних змін [30].

РОЗДІЛ 2

ЛАБОРАТОРНІ ВИПРОБУВАННЯ МЕЛЬДОНІО

2.1. Використання моделі нейротоксичності AZT

Для дослідження функціонального стану організму та його реакцію на той чи інший препарат, використовують «моделі» захворювань (або патологічних станів).

У дослідженнях використовували азидотимідин (AZT), відомий анти-ВІЛ препарат, що інгібує зворотню транскриптазу, і володіє токсичним впливом на мітохондрії. Він пригнічує мітохондріальну ДНК і спричиняє дисфункцію дихального ланцюга мітохондрій, що призводить до анаеробного синтезу АТФ та накопичення молочної кислоти, і як результат, викликає окислювальний стрес (шляхом активації реактивних видів кисню).

Зокрема, від токсичного впливу AZT страждає мітохондріальний комплекс I. Тому, часто такі мітохондрії є ключовим компонентом, залученим до етіопатогенезу та розвитку нейродегенеративних захворювань, таких як хвороба Паркінсона. Захист або відновлення механізмів, особливо на рівні комплексу I, може вберегти мітохондрії від пошкодження та забезпечити цілісність клітин.

Був проведений експеримент, де мишам внутрішньочеревно вводили AZT, змінюючи експресію білків біомаркерних тканин головного мозку, які беруть участь у функціонуванні мітохондрій та подіях апоптозу.

В ході експерименту зафіксовано незначне зростання цитохром с-оксидази, а каспаза-3 (біомаркерний білок апоптозу), була перевищена більш

ніж у 2 рази. Більше того, AZT викликав велику експресію біомаркерів нейрозапалення, таких як гліальний фібрилярний кислий білок (GFAP) та індукована синтаза оксиду азоту (iNOS).

Мілдронат вводили внутрішньочеревно протягом 2 тижнів, і його вплив був спрямований проти індукованих AZT змін у тканинах мозку. Препарат нормалізував цитохром с-оксидазу і показники GFAP, крім того чинив захисний ефект на каспазу-3 та iNOS в тканинах мозку. Також Мілдронат зменшив інфільтрацію лімфоцитів у тканинах, викликану AZT. Таким чином, ці дані продемонстрували здатність Мілдронату нормалізувати експресію мітохондріальних ферментів, та впливати на запалення викликане агентом, що змінює діяльність мітохондрій. Отже, в даному експерименті просліджується протизапальна активність Мілдронату [32].

2.2. Дослідження моделі хвороби Паркінсона

Хвороба Паркінсона є нейродегенеративним розладом, що включає багатофакторні механізми: мітохондріальну дисфункцію, апоптоз нейрона, нейрозапалення, мікрогліальну активацію, численні мутації в генах, що кодують послідовність білків. Все це призводить до прогресуючої втрати клітин, що продукують дофамін. Звичайна терапія орієнтована на наслідки викликані смертю нейрона, коли проявляються типові симптоми хвороби Паркінсона. Тому нові фармакотерапевтичні стратегії, з акцентом на клітинні мішені, аби попередити загибель клітин на ранніх термінах нейродегенерації (пов'язані з мітохондріями, запаленнями та білковими патологіями).

Для того щоб штучно викликати хворобу Паркінсона, щурам вводили гідроксидопамін (6-OHDA) – нейротоксин, який індукує руйнування клітин, що продукують дофамін. При цьому також вводили і Мілдронат (за 2 тижні до введення 6-OHDA). В результаті виявилось, що останній відновлює рівновагу дофамінергічних нігростриарних шляхів.

Загалом, із синтезом дофаміну пов'язана експресія тирозин гідроксилази (ТН). А завдяки дослідженню, були отримані дані про нейропротекторні властивості Мідронату, проти втрати ТН, спричиненої введенням 6-ОНДА.

Крім того, велика увага була сконцентрована на різних білках, які беруть участь у виживанні та цілісності клітин:

1) Білки теплового шоку 70 кДа (HSP70) – молекулярні шаперони, об'єднують кілька родин білків, які розпізнають і вибірково зв'язують не нативні білки, утворюючи стійкі комплекси, запобігаючи неправильному складанню та агрегації складних проміжних продуктів. Виконують різноманітні цитозахисні функції та гальмують апоптоз. У досліді, Мілдронат сам по собі не впливав на експресію HSP70. Але в нейродегенеративних умовах, може регулювати (нормалізувати) експресію ендогенної молекули HSP70. Таким чином діє як хімічна молекула шаперону.

2) Убіквітин. Убіквітино-протеасомна система (UPS) є основним протеолітичним засобом. Високий рівень цієї сполуки, вказує на порушення деградації білка протеасомами.

Експерименти показали, що Мілдронат запобігає (контролює), підвищення рівня некон'югованого убіквітину, спричиненого 6-ОНДА [32].

2.3. Модель емоційно-больового стресу

В стресовому стані, організм намагається адаптуватися, шляхом компенсаторних змін. Це можливо завдяки гормонально-обумовленому перерозподілу кисню, на користь функціональних систем, які відповідають за адекватне пристосування. У той же час, органи можна поділити на «виснажені» та ті, які працюють максимально. В обох випадках органи зазнають гіпоксії.

Досліджувались моделі емоційно-больового стресу гострої алкогольної інтоксикації, та вміст кетохламінів у еритроцитах. Сполукою, яка підвищує

адаптаційні можливості був триметилгідразинію пропіонат, який забезпечує анаеробний шлях енергозабезпечення та знижує кількість мембранодестабілізуючих продуктів не повного окислення жирних кислот. Сорока щурам вводили етанол, і оцінювали тривалість бокового положення, зумовленого алкогольним впливом. Перша група тварин складалась із 20 особин. При дозі 4,6 гр/кг 25% етилового спирту, через 5 хвилин тварини займали бокове положення, яке тривало 55 – 250 хв. Повторна доза, викликала такий самий результат, але 10-м особинам додатково вводили триметилгідразинію пропіонат. У другій групі піддослідних тварин дозу спирту збільшували, і тривалість положення зростала на 20 %, але летальність становила 40 %. Введення триметилгідразинію пропіонату через 15 хвилин після алкоголізації у дозі 50 мг/кг, зменшувало смертність у другій групі, і збільшувало тривалість бокового положення обох груп.

Інша частина досліду була спрямована на алкоголізацію іншої групи щурів, з подальшим стресовим впливом на них. Сполука здійснює корегуючий та протекторний вплив щодо алкогольної інтоксикації. Сам алкоголь звільняє дофамін і пригнічує активність ГАМК-ергічних нервових клітин. Етиловий спирт та інгібітори дофамін-бетагідроксилази, які проходять через гематоенцефалічний бар'єр, пролонгують наркотичний сон. Варто зазначити, що ці сполуки та триметилгідразинію пропіонат, знижують стресові виразкові порушення внутрішньої оболонки шлунку. Це говорить про гальмуючий вплив триметилгідразинію пропіонату, на симпатичні центри, стимулюючи ГАМК-рецептори. Завдяки підрахунку рівня кетохолоамінів, встановлено стабілізуючий вплив на гіпоталамо-гіпофізарну систему, після стресу. Без триметилгідразинію спостерігається значне підвищення цих компонентів у еритроцитах [10].

РОЗДІЛ 3

КОРЕГУЮЧИЙ ВПЛИВ ТРИМЕТИЛГІДРАЗИНІО ПРОПІОНАТУ НА РІЗНІ СИСТЕМИ ОРГАНІЗМУ

3.1. Метаболічні зміни організму під дією препарату

У здорових людей, пікова концентрація препарату в плазмі досягається через 2 год. (після одноразового прийому всередину).

Період напіввиведення становить 18 год. Збільшення цього періоду можемо спостерігати після декількох послідовних внутрішньовенних введень, що скоріше всього обумовлено нелінійною кінетикою препарату і його накопиченням [8].

Кожна клітина містить мітохондрії, органели, які шляхом окислення глюкози і жирних кислот синтезують АТФ. Анаеробне окислення глюкози протікає в цитоплазмі клітини, де вона розщеплюється до пірувату. Далі шляхом аеробного метаболізму в мітохондріях, шляхом окисного фосфорилування утворюється значна кількість АТФ. Перш ніж потрапити до «енергетичних станцій», жирні кислоти активуються Коензимом А, зв'язуються з L-карнітином, який транспортує ЖК до місця їх окислення. В мітохондріях ЖК розщеплюються з утворенням ацетату, який окислюється і відбувається синтез АТФ.

Розщеплення ЖК потребує великої кількості O_2 , на відміну від метаболічних перетворень глюкози. Триметилгідразинію пропіонат частково знижує концентрацію карнітину, зсуває енергетичний обмін в бік окислення

глюкози. Тобто, в умовах дефіциту O_2 , клітини знижують його споживання, при цьому збільшується утворення енергії. Крім того, препарат знижує пошкодження клітинних мембран метаболітами ЖК, і відновлює транспорт уже синтезованих молекул АТФ з мітохондрій в цитоплазму [4].

3.2. Кардіопротекторні механізми захисту зумовлені впливом мельдонію

Варто приділити особливу увагу серцево-судинній системі, оскільки триметилгідразинію пропіонат запатентований, як засіб для лікування серця (класифікація АТХ, С01ЕВ20), а захворювання цієї функціональної системи, займають провідні місця серед населення України та світу.

Досліджувалась ішемія серцевого м'язу, штучно індукована введенням адреналіну (за методом Гамана). Метою було, оцінити захисний вплив метаболічних препаратів на міокард. Серед використаних лікувальних засобів був мельдоній, який мав найбільший терапевтичний вплив. Після ін'єкційного курсу даного препарату, рівень АТФ у кардіоміоцитах був високий і рівний показнику, неущожененого міокарду. Крім того, не було надмірного накопичення нуклеотидів, що на думку Kukes V.G., вказує на відсутність допінгових властивостей [33].

На щурах Wistar вивчався негативний вплив Доксорубіцину (антибіотик, який володіє антинеопластичною та імуномодулюючою дією). Даний антрациклін не є наразі широко вживаним, через побічні ефекти, серед яких найчастіше зустрічається кардіоміопатія. Якщо Доксорубіцин тривалий час впливає на кардіальні мітохондрії, тоді серце не отримує відповідного енергозабезпечення. Ураження відбувається через порушення обміну речовин, а результатом є апоптоз і загибель кардіоміоцитів. Виникає дисфункція лівого шлуночка та серцева недостатність. Щоб уникнути несприятливого впливу на серце, було використано та досліджено дію похідних 3-(2,2,2-триметилгідразинію) пропіонату. Мельдоній активує

альтернативний шлях отримання енергії, через окислення $C_6H_{12}O_6$. В процес вступає гексокіназа та піруватдегідрогеназа, запобігаючи утворенню лактату. Мельдоній індукує біосинтез вищезазначених ферментів, що захищає клітини від ацидозу.

Взявши за основу 3-(2,2,2-триметилгідразинію) пропіонат, додавали нові функціональні групи до основної молекули, цим самим отримували значно виражений терапевтичний ефект. В якості сполуки яку додавали, була нікотинова кислота. Таким чином, дана фармакологічна композиція, з гідроксильною групою, посилювала антиоксидантні властивості, проявляла максимальний захисний вплив на серце (при кардіоміопатії, спровокованої Доксорубіцином). Це пояснюється тим, що кардіотоксичність, викликана Доксорубіцином, пов'язана з метаболізмом заліза. Антибіотики даного класу зв'язуються з іонами Fe^{2+} , що спричиняє утворення гідроксильного радикалу, і вивільняє Fe^{2+} іони з феритину, що посилює окислювальний стрес. Похідні 3-(2,2,2-триметилгідразинію) пропіонату, можуть інгібувати каталіз окислення вільних радикалів, що знижує кардіотоксичність, і в подальшому зменшує діастолічну дисфункцію. Ще однією особливістю, є відсутність «синдрому обкрадання» не ішемізованих ділянок [31].

3.2.1. Ураження сполучної тканини. У розвитку уражень сполучної тканини крім генних мутацій, беруть участь ще й фактори зовнішнього та внутрішнього середовища. Такі порушення будови та функціонування, проявляються поліорганными змінами у всіх системах організму: серцево-судинній, дихальній, травній, опорно-руховій, нервовій, статевій.

Найчастішою патологією, яка зустрічаються з боку ССС – є вади серця (дефект міжпередсердної або міжшлуночкової перегородки і т.д.) та малі аномалії серця. Судинні зміни включають аномалії будови стінок судин, мікроциркуляторні порушення, ендотеліальну дисфункцію. Крім анатомічних змін в серці та судинах, виникають мутації генів, що кодують різні типи колагену, транспортних і регуляторних білків, ферментів, внаслідок чого

змінюється метаболізм позаклітинного матриксу. У такому випадку виникають фібрози (адже порушена мікроциркуляція), підвищується активність сигнальних шляхів цитокіну TGF- β . Він стимулює продукцію білків і є модулятором структури позаклітинного матриксу. Результатом є зниження піддатливості міокарда і порушення діастолічної та систолічної функції серця.

При ішемії міокарда недоокислені жирні кислоти накопичуються в мітохондріях і блокують транспорт АТФ в цитоплазму. Ацетил-коензим А зменшує швидкість окислення пірувату, який в результаті перетворюється в лактат, що викликає закислення цитоплазми клітин і виникнення внутрішньоклітинного ацидозу. Кількість АТФ, що утворилася при ішемії міокарда, знижується і стає недостатнім для споживання. Метаболіти ЖК, накопичуючись в мітохондріях, чинять руйнівну дію на мембрани клітин, тим самим обумовлюють порушення іонного гомеостазу і накопичення в клітині надлишкових іонів натрію і кальцію. Порушується здатність кардіоміоцитів до розслаблення і скорочення, і ще більше підвищується споживання АТФ [30].

При ішемії – виникає зниження скоротливої здатності міокарда. Крім того, внаслідок тривалого існування вільних радикалів, а також зниження активності антиоксидатних ферментів і накопичення метаболітів жирних кислот, відбувається руйнація кардіоміоцитів шляхом апоптозу або некрозу.

Для корекції ішемічних та метаболічних порушень при УСТ застосовують комплексну терапію, що включає цитопротектори [24].

Для прикладу, таким представником є парціальний інгібітор ЖК – Мілдронат. Він має свої специфічні риси, адже індукує біосинтез оксиду азоту в ендотелії кровоносних судин, цим самим зменшує опір периферичних кровоносних судин і агрегацію тромбоцитів. Зростає еластичність мембран еритроцитів, а також покращується дія ферментів, що забезпечують перенесення макроергічних сполук і іонів [1].

У ряді досліджень, похідні триметилгідразинію пропіонату збільшують фізичну толерантність хворих, які їх вживали. Є дані, що свідчать про зниження інтенсивності вільно-радикальних процесів в організмі хворих на ІХС, таким чином спостерігається виражена антиоксидантна активність [27].

Дослідники штучно моделювали дисфункцію ендотелію в лабораторних умовах, шляхом введення N-нітро L-аргінін метилового ефіру. Це дало змогу оцінити вплив похідних 3-(2,2,2-триметилгідразинію) пропіонату (Мілдронату, нікотинату, бромнікотинату, гліцинату та гідроксинікотинату пропіонату К) на тканини серця та судин. В ході досліджу, блокувалася синтаза оксиду азоту, яка продукується ендотелієм. За її відсутності, змінюється послідовність «запуску» інших сполук, синтезованих ендотелієм, і утворюється надлишок реактивних форм кисню. Результатом спільної дії цих складових є власне ендотеліальна дисфункція. Виявилось, що максимальне зменшення ендотеліальної дисфункції, властиве трьом модифікаціям: нікотинат 3-(2,2,2-триметилгідразинію) пропіонату, 5-бромнікотинат 3-(2,2,2-триметилгідразинію) пропіонату та 5-гідроксинікотинат 3-(2,2,2-триметилгідразинію) пропіонату. Дане дослідження показує що Мілдронат і його похідні, мають виражений ендотеліопротекторний вплив, при дефіциті NO-синтази [21].

Варто зазначити, що з'явилися дані про ефект прекодиціонування, досягнутий дією триметилгідразинію пропіонатом. Допоміжними складовими цього процесу є індукцйбельна та ендотеліальна синтаза оксиду азоту та її АТФ-залежні канали K^+ [17].

3.3. Позитивні зміни з боку системи травлення

При боротьбі із захворюваннями травної системи, використовують широкий асортимент лікарських засобів, включаючи ферменти, антибіотики, пробіотики та ін. Але дане лікування не принесе позитивних результатів без ліквідації тканинної гіпоксії, яка є джерелом багатьох органних дисфункцій.

Тухфатова Р.Ф. досліджувала вплив антиоксидантного препарату – 3-(2,2,2-триметилгідразиній) пропіонат-2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину дисукцинату, при диспепсії у телят. Тварини були поділені на 2 групи (контрольна – група, що дотримувалась дієти та комплексного лікування; дослідна група – дотримання дієти, комплексне лікування з додаванням антиоксидантного препарату). Перед початком лікування показники аспартатамінотрансферази, аланінамінотрансферази, амілази були підвищені, а рівень глюкози в сироватці знижений, в обох групах. У результаті, стан дослідної групи був кращим, у порівнянні з контрольною. Телята швидше одужували, мали кращий апетит, набирали вагу, більшість хворіли лише легкою формою. Також, нормалізувались біохімічні показники крові [26].

3.3.1. Гепатопротекція. Нещодавно, завдяки проведеним дослідженням Кіровського державного медичного університету, було виявлено позитивний вплив мельдонію на печінку. Для вивчення цього явища. Було сформовано дві групи піддослідних мишей (перша – отримували звичайне харчування, а друга – окрім корму отримувала мельдоній разом з водою). Через три місяці оцінювали стан печінки тварин обох груп.

Вилучений, після розтину у мишей контрольної групи орган, мав змінену структуру. Гепатоцити – збільшені, округлі, без чітких меж. Виявлені особливі утворення – вакуолі, розміщені по периферії часточок. Такі пухирці є «пустими». Вони утворені жиром, який розчинився у спиртах при обробці препарату. Структурні зміни нагадують ліпідоз. Ймовірно, дані претворення відбулися внаслідок накопичення в клітинах активних форм неокислених жирних кислот. Якщо мікрворсинки пошкоджуються, порушується мікровідтік жовчі, збільшується ядро, клітини «набухають».

Іншу картину спостерігали у піддослідних мишей. Структура печінкових балок була відновленою, а краплини жиру можна бачити лише в окремих ділянках печінкових часточок. Площа гепатоцитів та їх ядер є зменшеною, що вказує на відновлення тканинної структури. Крім того,

Мілдронат покращив мікроциркуляцію, про що свідчить співвідношення площ печінкових вен (у 1,5 рази більше, ніж у контролю) [13].

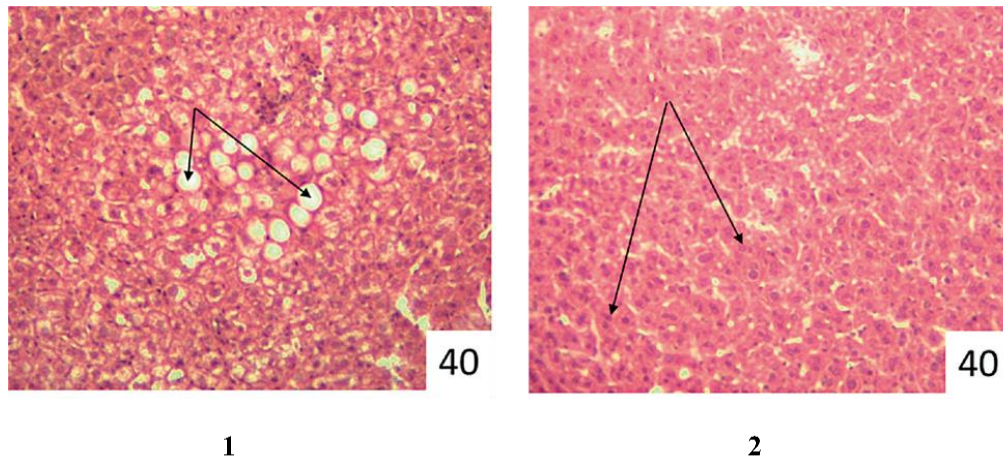


Рис. 3.1. Гістологічна структура печінки: контрольна (1) та піддослідна (2) групи – окрас гематоксилін-еозином (за Окуловою та ін., 2019) [13]

3.3.2. Внесок у лікування ЦД II типу. В останні роки встановлено, що при метаболізмі L-карнітину що надходить з їжею, за участю кишкової мікрофлори, утворюється ТМАО. Цей метаболіт пов'язаний з розвитком атеросклерозу і серцево-судинними захворюваннями. Сам мельдоній не впливає на бактеріальний транспорт L-карнітину, але перешкоджає утворенню попередника ТМАО – триметиламіну (ТМА).

Зменшення біодоступності L-карнітину під дією мельдонію, стимулює основні ферменти аеробного окислення глюкози. Цей ефект відіграє важливу роль в підвищенні чутливості периферичних тканин до дії інсуліну, і може використовуватись в комплексній терапії ЦД II типу [11]. Препарат підвищує чутливість інсулінового рецептора до інсуліну, і стимулює захоплення глюкози, що контролюється інсуліном. Таким чином, глюкоза стає доступною для включення в процеси синтезу енергії. Одночасно мельдоній активує і індукує синтез двох найбільш важливих ферментів аеробного гліколізу – гексокінази і піруватдегідрогенази, які

включають утворений з глюкози піруват в цикл Кребса, запобігаючи утворенню лактату [24].

Комбінуючи мельдоній з базовою терапією при лікуванні ЦД II типу, поліпшується стан вуглеводного обміну, покращується функціональний стан нирок, та з'являється додаткова нефропротекторна дія. Для того, щоб підтримувати організм при комбінованій патології (кардіальна дисфункція, ЦД та нефропатія), препаратом вибору є Вазонат (мельдоній) [15].

3.4. Імуномодулюючий вплив

Імуномодулююча активність препарату дозволяє застосувати його у пульмонології для лікування бронхолегеневих захворювань. Оцінивши стан імунітету у хворих з хронічним бронхітом та інфекційно-алергічною бронхіальною астмою, виявлено дефекти гуморальної ланки. Для корекції імунного статусу вводили Мілдронат. Помітний імуномодулюючий ефект було виявлено у всіх пацієнтів. Підвищилась активність вторинної імунної відповіді та стабілізувався стан осіб з інфекційною та алергічною астмою. Крім того, препарат знижує концентрацію імуноглобулінів у пацієнтів з бронхіальною астмою, та чинить стимулюючий мембранно-стабілізуючий ефект, на еритроцити щурів з експериментальним захворюванням легень.

Препарат є активним індуктором інтерферону у мишей (при введенні одночасно з антигеном), і надає захисний ефект проти вірусів грипу як в лікуванні, так і в профілактиці [35].

В експериментах з виявлення ефекторів інтерлейкіну-2 та лізоциму, використовували різні амінокислоти, пептидні антибіотики, ЕДТА і Мілдронат. Модельним субстратом слугували клітини кишкової палички, оскільки вони лізуються цитокінами та антибактеріальними речовинами. Виявилось, що Мілдронат не впливає на активність лізоциму, але збільшує активність інтерлейкіну-2. Фізіологічні процеси пояснюються схожістю

препарату з біологічно активними речовинами. Виявлено, що лікарський засіб здатен зв'язувати деякі білки, змінюючи при цьому їх властивості [34].

Нові дані щодо впливу Мілдронату йодистого на імунну систему, були отримані завдяки працям Інституту загальної і експериментальної біології СБ РАН. Експеримент проводили на мишах, яких вводили в стан імунодепресії, шляхом використання азатіоприну. Для того щоб оцінити стан клітинної ланки, орієнтувались на реакцію гіперчутливості уповільненого типу. Група мишей зі зниженням опірності організму, але на фоні прийому препарату, мала підвищений індекс реакції гіперчутливості (у 1,6 рази, порівняно з контрольною групою мишей). А при оцінці діяльності макрофагів перитонію, щодо золотистого стафілококу *in vitro*, встановлено, що в культурі клітин азатіоприн викликав значне пригнічення фагоцитозу. Але, додавши Мілдронат, показники інтенсивності та активності зростають майже у 2 рази, порівняно з контролем. До того ж на фоні імунодепресії, при залученні дослідної сполуки збільшується кількість антитілоутворюючих клітин.

Таким чином, результати показали, що Мілдронат йодистий володіє вираженим імуномодулюючим ефектом. Підсилення імунної активності сполуки досягається завдяки іонам йоду [28].

У дослідженнях Павлової М.В., продемонстровано негативний вплив етанолу, який призводить до появи імуносупресивних властивостей еритроцитів, зниження метаболічної активності нейтрофілів, порушення адекватної імунної відповіді, зміни активності ферментів. А також оцінювався імунометаболічний вплив, лікарських препаратів, серед яких фігурує Мілдронат [14; 10].

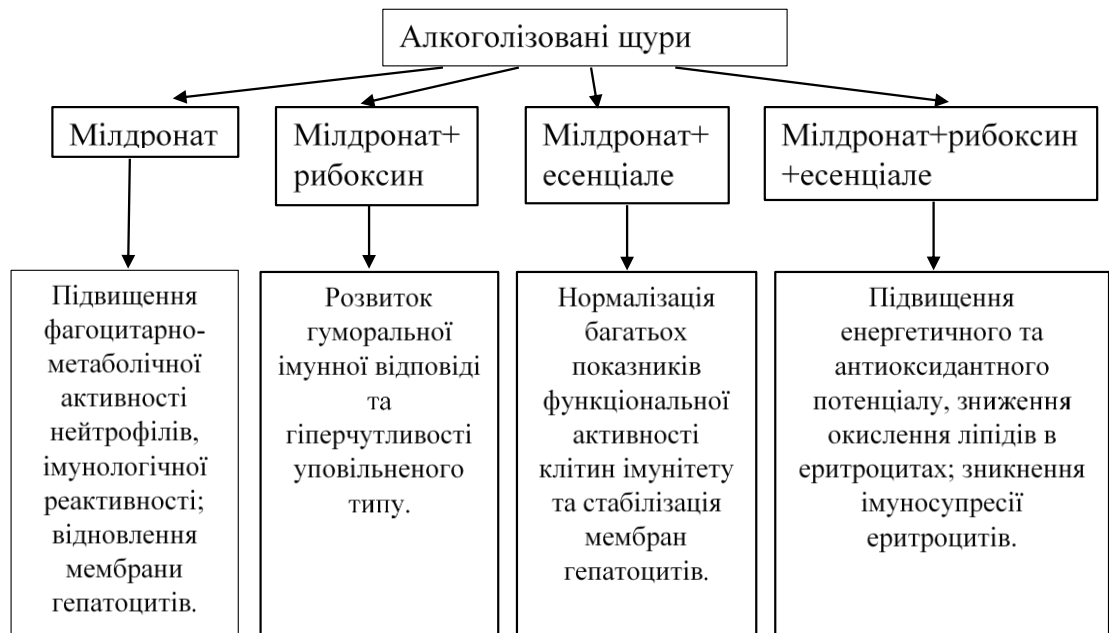


Рис. 3.2. Вплив Мілдронату, як монопрепарату та в комплексі, на клітини імунної системи у щурів, під впливом алкоголю [14]

3.5. Застосування в акушерській практиці

Однією з провідних проблем в акушерстві залишається кисневе голодування плода та асфіксія. Внутрішньоутробна гіпоксія в подальшому призводить до неврологічних захворювань та порушень соціальної адаптації дітей. В останні роки, часто стали використовувати триметилгідразинію пропіонат, як аналог гамма-бутеробетаїну. Ця сполука здійснює вибірково судиннорозширювальний ефект, і як наслідок, покращується кровопостачання ішемізованих тканин. Препарату не властивий тератогенний вплив. Дослідження Талеба А. Д. показали, що через 40 хвилин після внутрішньовенного введення сполуки у вигляді лікувального препарату, в організм вагітної жінки, у крові плода, спостерігається підвищення антиоксидантної активності на 10 %, і зниження вільнорадикального окислення на 70 %. Таким чином активні форми кисню згубно не впливають на ЦНС плода.

Проаналізувавши динаміку та стан кислотно-основного обміну у капілярній крові плода, дійшли висновку, що у породіль, які не отримували Мілдронат, знайдені ознаки метаболічного ацидозу. Такий зсув рН і низькі показники напруження кисню в організмі плода, призводять до порушення обміну молочної кислоти (про що свідчить зниження рівня вуглекислого газу). Після інфузій препарату, значного підвищення кисню та HCO_3 (як буфер нейтралізуючий молочну кислоту) в крові плоду, не виявлялось. Але показник рН, був у межах норми, а діти народжувались без ознак асфіксії. До того ж, така аномалія як стрімкі пологи, була відсутньою у пацієток при лікуванні мілдронатом. А слабкість та не координованість пологової діяльності, зустрічалися рідше в 1,3 рази [23].

3.5.1. Вплив на гладкі м'язи. Досліди, які проводились на гладких м'язах тварин і матці вагітних жінок показали, що Мілдронат не впливає на параметри скорочувальної активності гладких м'язів, але здатен підвищувати їх β -адреноактивність (тобто може виступати β -адреносенсибілізатором прямої дії).

Базою такого сенсibiliзуючого ефекту Мілдронату є здатність підвищувати ефективність взаємодії адреналіну (і норадреналіну) з β -адренорецепторами.

Існує 3 механізми, за допомогою яких відбувається вплив Мілдронату на β -адренорецептори: 1) за рахунок зміни конформаційного стану β -блокаторів, в результаті якого зростає спорідненість рецептора до агоніста; 2) за рахунок пригнічення активності ферментів, які беруть участь в фосфорилуванні β -адреноблокаторів (рецептори втрачають спорідненість до агоніста); 3) за рахунок підвищення активності фосфатази, яка бере участь у дефосфорилуванні β -блокаторів і відновлює їх спорідненість до агоніста. Але який із зазначених механізмів реалізується при дії Мілдронату поки не відомо.

Виявлення такої особливості препарату, відкриває перспективи для розробки нових методів лікування патології внутрішніх органів, що пов'язана з низькою ефективністю β -адренергічного механізму, а також для терапії депресивних станів, які виникають при зниженні адренореактивності нервових клітин мозку. Крім того не виключається ефект купірування таких станів, у комплексі з амінокислотами [29].

3.6. Використання в офтальмології

Нещодавно відкрито ще один лікувальний напрямок використання триметилгідразинію пропіонату – це ветеринарна офтальмологія. Там цю сполуку використовують у складі препарату Емідонол. Даний антигіпоксанти був випробуваний на лабораторних щурах, яким наносили механічні та хімічні пошкодження. В ході експериментів виявлена ефективність при місцевому застосуванні травмованої рогівки. Препарат впливає на регенерацію та епіталізацію, шляхом блокування перекисного окислення, а також за рахунок прискореного мітотичного поділу лімбальних стовбурових клітин [22]. Так як в останній час однією з вразливих систем є серцево-судинна, що призводить і до порушення кровопостачання сітківки. Окклюдія ретинальних вен є поширеною проблемою, що призводить до інвалідизації. Патогенез включає макулярний набряк, апоптоз та некроз. Словидне тіло зазнає навантаження, так як активуються прозапальні цитокіни та фактор росту ендотелію. Для ліквідації патології було запропоновано використовувати інгібітори ангіогенезу разом з мельдонієм. Позитивні результати даної терапії було підтверджено шляхом клінічних досліджень на пацієнтах. Особи, яким вводили комплекс препаратів, були задоволені результатом. Капілярна сітка була зміцнена, та відновлений кровотік у макулі, зменшена аваскулярна зона в області центральної ямки майже в 2 рази, покращення гостроти зору в 3,5 рази [5].

Введення мельдонію в субтеновний простір, покращує біодоступність препарату, адже концентрація зберігається, а гострота зору зростає на 75 % [7].

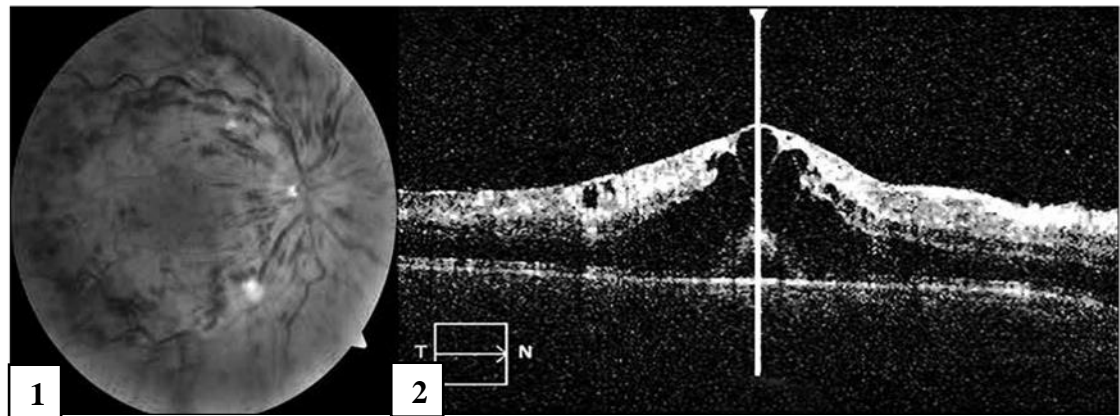


Рис. 3.3. Оптична когерентна томографія до лікування: 1 – очне дно з оклюзією центральної вени сітківки, 2 – кістозний макулярний набряк (за Даниловою Л.П. та ін., 2019) [5]

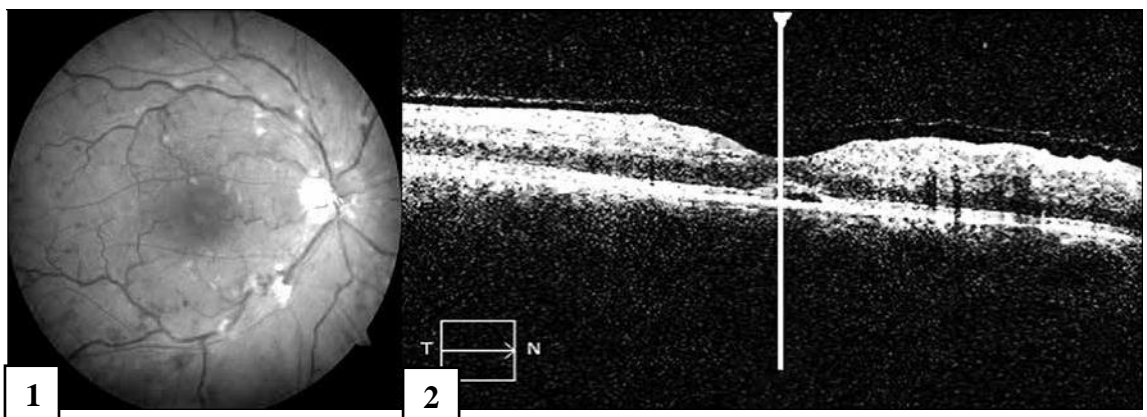


Рис. 3.4. Оптична когерентна томографія після лікування: 1 – очне дно з оклюзією центральної вени сітківки, 2 – повна редукція макулярного набряку (за Даниловою Л.П. та ін., 2019) [5]

3.7. Мілдронат в комплексній терапії

Крім захворювань ССС, українці є вразливими до хвороб органів дихання. Фібрози, плеврити та інші ураження легеневої тканини, змінюють

кисневе забезпечення організму, що призводить до гіпоксії. У даній ситуації до комплексного лікування додають Мілдронат. Він не ліквідує саме захворювання, але робить перебіг легшим. При хронічних обструктивних захворюваннях легень, навіть незначні зміни в стані хворих, порівняно з контрольною групою (яка, лікувалась традиційно без антигіпоксанта), є цінною властивістю Мілдронату. Віддишка, це той симптом, який супроводжує хвороби дихальної системи. Механізмом утворення є стимуляція хеморецепторів, внаслідок гіпоксичного моторної дихальної активності. Мілдронат оптимізує використання кисню клітинами, та підвищує толерантність до фізичних навантажень [25].

Вивчався вплив цитопротекторів у хворих на гіпотиреоз. Нестача тиреоїдних гормонів викликає зміни в обмінних процесах, включаючи серце, яке недоотримує енергії. Проводили дослід, визначаючи кількість макроергічних сполук в еритроцитах хворих гіпотиреозом. Для цього сформували контрольну групу здорових людей, та 2 піддослідні групи (які отримували звичайне лікування та комплексну терапію з Мілдронатом).

При даній гіпофункції щитовидної залози, спостерігалось зниження показників АТФ, та підвищення АМФ і АДФ. На фоні Мілдронату, показники АТФ підвищувались, а 2 інші показники знижувались. Таким чином, препарат рекомендований в комплексній терапії, для лікування хвороб щитоподібної залози (Табл. 3.1) [20].

Таблиця 3.1

Вміст макроергічних сполук в еритроцитах крові хворих на гіпотиреоз, ммоль/л

Показники	Контроль	До лікування	Після замісної терапії	Після комплексної терапії (Мілдронат)
АТФ	2,31±0,58	0,87± 0,93	1,80± 0,11	2,13± 0,14
АДФ	0,92± 0,24	1,4± 0,27	1,06± 0,09	1,01± 0,17
АМФ	0,5± 0,20	1,27± 0,1	0,75± 0,07	0,71± 0,16

3.8. Відносно негативний вплив препарату

ЕПР – це метод електронного парамагнітного резонансу з використанням епідермісу (волосся) в якості субстрату, а також діетилтіокарбамату, як пастки для NO. Саме ця методика була використана при вимірюванні рівня NO у здорових осіб, які вживали Мілдронат протягом 2 місяців.

Незважаючи на значну кількість інформації, про позитивний вплив Мілдронату на адаптивну здатність систем організму, механізм дії цього препарату навряд чи можна вважати остаточно розшифрованим. Найбільш добре вивчено адаптивний вплив цього засобу на енергетичний метаболізм, який здійснюється шляхом зниження концентрації карнітину в організмі людини і тварин. Біосинтез останнього пригнічується шляхом гальмування гідроксилази гамма-бутиробетаїну. Взаємодіючи з транспортером карнітину і органічних катіонів (OCTN2), Мілдронат знижує ефективність реабсорбції карнітину з сечі. За цим слідує зменшення транспорту жирних кислот і активується альтернативний шлях вироблення енергії – аеробний гліколіз.

Проте вищенаведені механізми не пояснюють швидкісні ефекти Мілдронату. Більш докладного вивчення заслуговує взаємовідношення препарату з продукцією NO в клітині.

Існують результати, які підтверджують стимулюючий ефект NO-продукції викликаной Мілдронатом. Особливої уваги заслуговує не тільки сам факт підвищення рівня монооксиду азоту в епідермісі (на тлі Мілдронату), але і досить короткий період (лише 7 днів), протягом якого вдається виявити цей ефект. Тобто, при використанні дериватів епідермісу (волосся) в якості біосубстратів, зрушення в гомеостазі епідермальних клітин

можна прослідкувати лише в поточному часі. Відомо, що швидкість росту людського волосся не перевищує 0,2 мм/добу, тому взяті в перші кілька днів проби волосся практично ідентичні. Прийом Мілдронату ентерально в дозі 500 мг/день, призвів до збільшення висоти NO-піку на спектрограмі при ЕПР-аналізі клітин епідермісу (волосся). Тобто уже через 7 днів від початку прийому препарату, вдається виявити зазначені зміни. Слід сказати, що висота NO-піку на ЕПР-спектрограмі достовірна, і позитивно корелює з рівнем сироваткового феритину [16].

Перехід організму з ліпополітичного шляху метаболізму на гліколітичний, зумовлено прийомом мельдонію.

L-карнітин сприяє переносу жирних кислот через мембрани мітохондрій. І вже в мітохондріях здійснюється безпосереднє окислення жирних кислот. Мельдоній інгібує фермент, який відповідає за синтез левокарнітину. Таким чином надходження ЖК в мітохондрії сповільнюється, а метаболізм вуглеводів прискорюється. Відбувається окислення глюкози, для якого необхідна менша кількість кисню. Для хворих з ішемією ССС, препарат забезпечує профілактику дисфункції тканин, а в подальшому і органу в цілому. Але, якщо розглядати організм здорової людини, то тривале вживання мельдонію недоцільно. Відбувається зниження концентрації L-карнітину, що призведе до метаболічного збою. Головним джерелом енергії є окислення жирних кислот в мітохондріях. Без L-карнітину перенесення кислот не здійснюватиметься, і жирні кислоти припинять окислюватися. Для організму за нормальних умов кращим буде ліпополітичний шлях отримання енергії. Якщо людина буде вживати препарат, то організм змушений буде перебудуватися на менш ефективний спосіб отримання енергії.

Слід зазначити, що левокарнітин підтримує концентрацію коферменту А (CoA). При порушенні концентрації CoA, порушується синтез кетонівих тіл, які запасують енергію у вигляді молекул АТФ. Тобто, відбувається зменшення концентрації CoA, що порушує енергетичний обмін організму.

Важливим є те, що кофермент А відіграє роль в детоксикації органічних кислот в печінці і виведенні їх з організму. А L-карнітин має антиоксидантні властивості, захищає клітини серця від наслідків окслювального стресу, гіпоксії і ішемії в природних умовах.

Необхідно зауважити, що мельдоній широко використовується в спортивній діяльності. Не дивлячись на біохімічний вплив препарату на організм спортсмена (покращується витривалість, підтримується стала концентрація кисню в тканинах, організм забезпечений енергією), деякі науковці стверджують, що даний препарат викликає звикання.

Припинивши вживання ліків, через деякий час людина може відчувати слабкість, невпевненість у собі, брак енергії. Це може бути пов'язане з тим, що при тривалому вживанні препарату, організм звикає до постійної кількості кисню в тканинах, тим більше в умовах фізичного чи розумового навантаження [19].

ВИСНОВКИ

1. Триметилгідразинію пропіонат (промислові назви: Мілдронат, Метонат, Тризипін, Метамакс) – аналог гамма-бутеробетаїну, є цитопротектором та антигіпоксантом. Ця речовина «тренує» (прекондиціонування) клітини до ішемії, та «перемикає» їх на гліколітичний шлях отримання енергії. А шляхом підсилення продукції NO, реалізується антиоксидантний ефект.

2. При використанні моделі AZT, вплив Мілдронату був спрямований проти індукованих AZT змін у тканинах мозку. Препарат нормалізував цитохром с-оксидазу і показники GFAP, чинив захисний ефект на каспазу-3 та iNOS в тканинах мозку. Також зменшилась інфільтрація лімфоцитів у тканинах, викликана AZT. На моделі хвороби Паркінсона було виявлено, що Мілдронат відновлює рівновагу дофамінергічних нігростриарних шляхів. А при нейродегенерації, здатен регулювати експресію білків теплового шоку, та рівень некон'югованого убіквітину. Модель емоційного-больового стресу з використанням триметилгідразинію пропіонату, показала стабілізуючу дію сполуки на гіпоталамо-гіпофізарну систему, і захисний вплив при гострій алкогольній інтоксикації.

3. Мельдоній частково знижує концентрацію L-карнітину, зсуває енергетичний обмін в бік окислення глюкози. Тобто в умовах гіпоксії, знижується споживання O₂ клітинами, при цьому збільшується утворення енергії. Крім того, препарат знижує пошкодження мембран клітин, і відновлює транспорт уже синтезованих молекул АТФ з мітохондрій в цитоплазму.

4. З боку серцевих порушень, препарат здійснює протекторний вплив на кардіоміоцити, зменшує кількість нападів при стенокардії,

покращує надходження кисню до ішемізованих ділянок. Також знижує опір периферичних кровоносних судин і агрегацію тромбоцитів, підвищує еластичність мембран еритроцитів. Комбінуючи триметилгідразинію пропіонат з базовою терапією при лікуванні ЦД II типу, поліпшується стан вуглеводного обміну, покращується функціональний стан нирок. З боку імунної системи відмічається: підвищується фагоцитарно-метаболична активність нейтрофілів та імунологічна реактивність. Виявлений гепатопротекторний вплив. В акушерстві, препарат попереджує гіпоксію плода та дисфункцію пологової діяльності. Може виступати в якості β -адреносенсибілізатора прямої дії. З недавніх пір, препарат застосовують в офтальмології, для покращення гостроти зору, при травмах очей, макулярних набряках.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1.Артюшкова Е. В. Сравнительное исследование эндотелио- и кардиопротективных эффектов мельдония и триметазидина при L-name-индуцированном дефиците оксида азота в эксперименте / Е. В. Артюшкова // Кубанский научный медицинский вестник. – 2010. – № 1. – С. 8-13.

2.Бабінець Л. С. Ефективність мельдоній-електрофорезу у лікуванні хворих на хронічний панкреатит у поєднанні зі стабільною ішемічною хворобою серця / Л. С. Бабінець, Л. А. Мельник // Семейная медицина. – 2017. – № 2. – С. 115-119.

3.Верткин А. Л. Мельдоний: эффективные точки применения / А. Л. Верткин // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2013. – № 12. – С. 94-97.

4.Горбунова А. А. Мельдоний: связь строения, структуры и свойств / А. А. Горбунова, С. Ю. Киреев, И. В. Рашевская // Вестник Пензенского государственного университета. – 2017. – № 2. – С. 92-99.

5.Данилова Л. П. Перспективы комбинированного применения фармакологической нейропротекции и ингибиторов фактора роста эндотелия сосудов у пациентов с макулярным отеком при окклюзии ретинальных вен / Л. П. Данилова, В. В. Егоров, Г. П. Смолякова [и др.] // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2019. – № 2. – С. 33-37.

6.Ежов В. В. Новые физико-фармакологические подходы в оптимизации применения метаболических средств в реабилитации больных с хронической ишемией сердца и мозга / Ежов В. В. // Вестник физиотерапии и курортологии. – 2018. – №3. – С. 56-60.

7.Иванова Н. В. Субтенное введение мельдония пациентам с заболеваниями сетчатки и зрительного нерва / Н. В. Иванова, Н. А. Ярошева, Л. М. Ярошева // Таврический медико-биологический вестник. – 2017. – № 2. – С. 59-62.

8.Князькова И. И. Метаболическая кардиопротекция: фокус на мельдоний (Рипронат) / И.И. Князькова // Здоров'я України. – 2018. – № 17. – С. 34-35.

9.Кузиков А. В. Анализ влияния мельдония на каталитическую активность цитохрома P450 3A4 / А. В. Кузиков, Т. В. Булко, Р. А. Масамрех // Вестник РГМУ. – 2016. – Том 6. – С. 10-15.

10.Логунова Л. В. Новые аспекты в использовании милдроната для профилактики и коррекции нарушений адаптационных процессов / Л. В. Логунова // Вестник РУДН. – 2010. – № 2. – С. 17-23.

11.Молчанов Д. А. Мельдоний при сердечно-сосудистых и метаболических заболеваниях: новые механизмы действия и перспективы клинического применения / Д. А. Молчанов // Здоров'я України. – 2017. – № 2. – С. 52

12.Мурашко Н. К. Возможности Милдроната в кардионеврологической практике / Н. К. Мурашко // Міжнародний неврологічний журнал. – 2012. – № 4. – С. 111-120.

13.Окулова И. И. Оценка гистоструктуры печени у мышей при добавлении в корм милдроната / И. И. Окулова, Е. Н. Горелов, Н. А. Сунцова [и др.] // Вятский медицинский вестник. – 2019. – № 3. – С. 39-42.

14.Павлова М. В. Иммунометаболические эффекты, вызываемые милдронатом, рибоксином и эссенциале при длительном поступлении в организм этанола / М. В. Павлова, С. А. Лосенок, И. Л. Бровкина [и др.] // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2007. – № 2. – С. 18-25.

15.Паньків В. І. Вивчення ефективності препарату вазонат у комплексному лікуванні хворих на цукровий діабет 2-го типу / В. І. Паньків // Международный эндокринологический журнал. – 2016. – № 4. – С. 80-84.

16.Петухов В. И. ЭПР-анализ количества нитроксида в эпидермисе на фоне приема Милдроната: связь с уровнем сывороточного ферритина / В. И. Петухов, Л. Х. Баумане, И. Я. Калвиньш // Микроэлементы в медицине. – 2017. – № 3. – С. 30-35.

17.Покровский М. В. 3-(2,2,2-триметилгидразиния) пропионат: роль АТФ-зависимых калиевых каналов в реализации кардиопротективных эффектов / М. В. Покровский, Л. М. Даниленко, И. А. Татаренкова // Российский медико-биологический вестник имени академика И. П. Павлова. – 2015. – № 4. – С. 35-38.

18.Рабин О. Результаты исследования фармакокинетики и продолжительности экскреции мельдония по показателям содержания в плазме крови и в моче здоровых добровольцев-спортсменов при длительном приеме больших доз препарата / О. Рабин, В. В. Уйба, Ю. В. Мирошникова [и др.] // Медицина экстремальных ситуаций. – 2019. – № 4. – С. 499-516.

19.Ряшенцева А. Н. Негативное влияние мельдония на организм человека / А. Н. Ряшенцева, А. В. Горбунов // Сборник материалов IX Международной студенческой научно-практической конференции. – 2016. – С. 49-51.

20.Серебрякова О. В. Влияние терапии милдронатом на содержание адениловых нуклеотидов в эритроцитах крови больных гипотиреозом / О. В. Серебрякова, А. В. Говорин // Дальневосточный медицинский журнал. – 2007. – № 4. – С. 31-32.

21.Скачилова С. Я. Фармакологическая защита ишемизированного миокарда производными 3-(2,2,2-триметилгидразиния) пропионата и оценка их антиоксидантной активности / С. Я. Скачилова, О. Г. Кесарев, Л. М. Даниленко // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2015. – Т.1, № 4. – С. 25-31.

22. Сошкин Р. С. Обоснование местного применения препарата «Эмидонол 5 %» при травматических и язвенных повреждениях роговицы у лабораторных крыс в эксперименте / Р. С. Сошкин, Э. О. Сайтханов, С. Ю. Концевая // Актуальные вопросы ветеринарной биологии. – 2018. – № 4. – С. 29-33.

23. Талев А. Д. Применение структурного аналога γ -бутиробетаина для лечения в родах гипоксии плода / А. Д. Талев, Н. Г. Павлова, В. М. Прокопенко [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. – 2010. – № 5. – С. 63-67.

24. Трисветова Е. Л. Милдронат в лечении наследственных нарушений соединительной ткани / Е. Л. Трисветова // Медицинские новости. – 2014. – №10. – С. 35-38.

25. Тулегенова Л. М. Возможности клинического применения милдроната в комплексной терапии больных хронической обструктивной болезнью легких / Л. М. Тулегенова // Медичні перспективи. – 2008. – № 2. – С. 80-84.

26. Тухфатова Р. Ф. Применение антиоксидантного препарата в комплексной терапии диспепсии телят / Р. Ф. Тухфатова // Российский ветеринарный журнал. – 2013. – № 4. – С. 25-26.

27. Тюриков П. Ю. Противоишемическая и антиоксидантная активность мельдония у больных ИБС со стабильной стенокардией / П. Ю. Тюриков // Медицинский совет. – 2016. – № 13. – С. 56-60.

28. Хобракова В. Б. Влияние милдроната йодистого на состояние иммунной системы организма / В. Б. Хобракова, С. Ц. Аюшиева // Сибирский медицинский журнал. – 2006. – № 1. – С. 67-69.

29. Циркин В. И. Триметазидин и милдронат как β 2-адреносенсибилизаторы прямого действия / В. И. Циркин // Российский кардиологический журнал. – 2002. – № 1. – С. 45-52.

30. Dambrova M. Pharmacological effects of meldonium: biochemical mechanisms and biomarkers of cardiometabolic activity / Maija Dambrova, Marina

Makrecka-Kuka, Reinis Vilskersts // *Pharmacological Research* . – 2016. – № 113. – P. 771-780.

31.Danilenko L. Doxorubicin-associated cardiomyopathy: new approaches to pharmacological correction using 3-(2,2,2-trimethylhydrazinium) propionate derivatives / L. Danilenko // *Research result: pharmacology and clinical pharmacology*. – 2018. – Vol. 4, № 1. – P. 81-86.

32.Klusa V. Mildronate and its neuroregulatory mechanisms: targeting the mitochondria, neuroinflammation, and protein expression / Vija Klusa, Ulrika Beitnere, Jolanta Pupure // *Medicina (Kaunas)*. – 2013. – № 49. – P. 301-309.

33.Kukes V. ATP as the marker of power exchange condition at the experimental ischemia of the myocardium due to metabolic drugs introduction / V. Kukes, T. Gorbach, O. Romashchenko [et al.] // *Research result: pharmacology and clinical pharmacology*. – 2016. – Vol. 2, № 3. – P. 58-62.

34.Levashov P. Bacteriolytic activity of human interleukin-2, chicken egg lysozyme in the presence of potential effectors / P. Levashov, D. Matolygina, E. Ovchinnikova [et al.] // *ACTA NATURAE*. – 2017. – Vol. 9, № 2. – P. 82-87.

35.Sjakste N. Mildronate: an antiischemic drug with multiple indications / N. Sjakste, I. Kalvinsh // *Pharmacologyonline*. – 2006. – № 1. – P. 1-18.