

В. П. Риженко<sup>1</sup>, Н. О. Горчакова<sup>2</sup>, І. Ф. Бєленічев<sup>1</sup>,  
Н. В. Бухтіярова<sup>1</sup>, О. М. Кучковський<sup>1</sup>, Г. І. Бєссараб<sup>1</sup>,  
О. О. Нефьодов<sup>3</sup>

## Метаболітотропні кардіо- та ендотеліопротектори: сучасний погляд і перспективи створення

<sup>1</sup>Запорізький державний медичний університет

<sup>2</sup>Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ

<sup>3</sup>Товариство з додатковою відповідальністю «ІНТЕРХІМ», м. Одеса

Серцево-судинні захворювання (ССЗ) є головною причиною смертності в усьому світі, забираючи щороку життя близько 17 млн осіб. Ученими отримані перші докази, що в пацієнтів з ССЗ є вищий шанс захворіти на COVID-19 або мати несприятливий результат. Усе це призводить до термінової необхідності ефективно боротися з ССЗ і цим знизити навантаження на систему охорони здоров'я та економіку в країнах світу. Результати експериментальних і клінічних досліджень останніх років підтвердили концепцію про важливий причинно-наслідковий взаємозв'язок між ендотеліальною дисфункцією (ЕД) та прогресуванням та/або розвитком артеріальної гіпертонії та гіпертонічної енцефалопатії, атеросклерозу, хронічної серцевої недостатності (ХСН), цукрового діабету, метаболічного синдрому, хронічної гіпертензії, дилатаційної кардіоміопатії, ожиріння, гіперліпідемії, гіпергомоцистеїнемії, хронічної церебральної ішемії [1, 2]. Основним механізмом, що лежить в основі ЕД, є зниження утворення та біодоступності оксиду азоту (NO) й одночасне підвищення рівня супероксиданіона та продукції потужних вазоконстрикторів [3]. Таким чином, дисфункція ендотелію проявляється дисбалансом між медіаторами, що

забезпечують у нормі оптимальний перебіг усіх ендотеліальних процесів [4]. Порушення продукції, взаємодії, руйнування ендотеліальних вазоактивних факторів спостерігається одночасно з аномальною судинною реактивністю, змінами в структурі, що супроводжують судинні захворювання [5]. NO синтезується з L-аргініну під впливом ендотеліальної NO-синтази (eNOS) шляхом приєднання молекулярного кисню до кінцевого атома азоту гуанідинової групи L-аргініну [6]. Корекція ендотеліальної дисфункції за серцево-судинної патології сьогодні є одним з найперспективніших напрямів, що визначають імовірність розвитку судинних ускладнень та сприяють покращанню прогнозу загалом [7, 8].

Отже, як було зазначено, основним механізмом формування ЕД є зменшення утворення та біодоступності NO, поява його цитотоксичних форм на фоні оксидативного стресу та дефіциту низькомолекулярних відновлених тіолів [9]. Основними причинами дефіциту NO в ендотеліальних клітинах можуть бути: знижений вміст попередника NO – L-аргініну, зменшення експресії або активності eNOS, недостатність кофакторів синтезу NO (особливо тетрагідробіоптерину), збільшення рівня ендогенних інгібіторів L-аргініну та утворення реактивних

форм кисню (зокрема, супероксид-аніона), а також ліпопротеїдів низької щільності (особливо їхніх окиснених форм) [10]. Відомо, що NO в клітинах мішенях утворює активні деривати – нітрозоній ( $\text{NO}^+$ ), нітроксил ( $\text{NO}^-$ ) і пероксинітрит ( $\text{ONOO}^-$ ). Останніми роками встановлено, що такі продукти перетворення NO, як пероксинітрит, іон нітрозонію, нітроксил і діазотриоксид ( $\text{N}_2\text{O}_3$ ) є основними субстратами нітрозуючого стресу, внаслідок чого відбувається пряма взаємодія NO з металами, а також непряма взаємодія  $\text{NO}^+$  (S-, N-, O-нітрузування) з тиольними, фенольними, гідроксильними та амінними групами білків і ДНК. Подібна взаємодія призводить до десенситизації рецепторів, пригнічення активності мітохондріальних ферментів і фрагментації нуклеїнових кислот. Так, зв'язок NO з  $\text{Fe}^{3+}$  активного центру каталази призводить до пригнічення активності останньої як у початковому періоді ішемії, так і в постішемичний період фокальної ішемії мозку. Надлишок NO пригнічує гемові ферменти електронно-транспортного ланцюга мітохондрій.  $\text{NO}^+$  є потужним нітрозилуючим агентом, мішенями якого можуть бути нуклеофільні групи активних тиолів, аміни, карбоксили, гідроксили й ароматичні кільця.  $\text{NO}^+$  утворюється з надлишку NO за участю двовалентного заліза та кисню.  $\text{NO}^-$  має відновлювальні властивості, надає позитивну інотропну, лузитропну дію на міокард, знижує поріг судомної готовності. За ішемії в умовах лактатацидозу, що розвивається, проявляються прооксидантні властивості цього  $\text{NO}^-$  стосовно тиолів й амінів. Деякими дослідженнями встановлено, що транспорт NO відбувається з утворенням  $\text{N}_2\text{O}_3$ , який нітрузує тиоли. Потім за участю дисульфідізомеразі вивільняється NO

[11, 12]. Існує ще механізм вивільнення NO з S-нітрозоглутатіону за участю глутамілтранспептидази з утворенням S-нітросоцистеїнілгліцину, з якого вивільняється NO. У транспорті S-нітрозоглутатіону бере участь цистин, який відновлюється до цистеїну, а останній, реагуючи з S-нітрозоглутатіоном, утворює S-цистеїн. S-цистеїн бере участь у швидкій нейропередачі, формуючи адаптаційні реакції нейрона на ішемію. Дані реакції контролюються глутатіонредуктазою та глутатіонтрансферазою. За інгібування цих ферментів в умовах ішемії відбувається окиснювальна модифікація низькомолекулярних тиолів, утворення гомоцистеїну і, як наслідок, порушення транспорту NO з утворенням його цитотоксичних дериватів, що ще більше посилює окиснення тиолів [13]. Наявність у нейроні досить активної тиольної антиоксидантної системи, здатної регулювати транспорт NO, забезпечує стійкість клітини до нітрозуючого стресу – найранішнього нейродеструктивного механізму за ішемії. Відомо, що в перші хвилини ішемії мозку NO (макрофагальний або екзогенний) пригнічує окисне фосфорилування в мітохондріях клітин-мішеней шляхом зворотного зв'язування з цитохром-С-оксидазою мітохондрій. Пероксинітрит є специфічним агентом, що незворотно пригнічує мітохондріальне дихання при ішемії, безпосередньо взаємодіючи зі залізом активних центрів ключових ферментів. Пригнічення мітохондріального дихання призводить до зниження заряду мітохондрій, що може ініціювати апоптичний процес, а за відсутності глюкози – некроз. Є дані й про пряму активацію відкриття гігантської пори NO, що призводить до виходу цитохрому і запуску каспазного каскаду [14, 15]. Ці дані отримані в разі дії на

мітохондрії таких цитотоксичних дериватів NO, як пероксинітрит та іон нітронію, у механізмі яких лежить модифікація тіолових білків мітохондріальної пори. NO та його деривати можуть ініціювати перекисне окиснення фосфоліпідів. Так, під дією цитотоксичних дериватів NO і гідроксил-радикала відбувається відкриття мітохондріальних пор з експресією та виходом у цитозоль проапоптичних білків. Відкриття пор відбувається шляхом окиснення або нітрозилування тіолових груп цистеїнозалежної ділянки білка внутрішньої мембрани мітохондрій (АТФ/АДФ-антипортер), що перетворює його на проникний неспецифічний канал пори. Відкриття пор перетворює мітохондрії з «електростанцій» на «топку» субстратів окиснення без утворення АТФ. Відомо, що порушення кисневого режиму тканин, трансмітерний автокоїдоз, порушення акумуляції  $Ca^{2+}$  мітохондріями, пошкодження мембрани мітохондрій активними формами кисню (АФК) і NO посилює відкриття пор і вивільнення апоптогенних білків з пошкоджених мітохондрій. Мітохондріальна пора є каналом, що проходить через обидві мітохондріальні мембрани й складається з трьох білків: транслокатора аденінових нуклеотидів, потенціалзалежного аніонного каналу (порину) і бензодіазепінового рецептора. Коли цей комплекс зв'язується з  $Ca^{2+}$ , то крізь мембранну пору можуть проходити речовини з невеликою молекулярною масою. Це призводить до зниження мембранного потенціалу та набухання матриксу, цілісність зовнішньої мембрани неминуче порушується, і з міжмембранного простору в цитоплазму виходять білки апоптозу. Нітрозилування білків по залишках тирозину може мати серйозні функціональні наслідки,

оскільки воно пригнічує фосфорилування тирозину, тобто порушує деякі шляхи передачі сигналу клітині. Пероксинітрит може нітрозилувати й цитохром С у мітохондріях, що призводить до зміни його функцій, зокрема, він стає нездатним підтримувати перенесення електронів у дихальному ланцюгу й не відновлюється аскорбатом. Оскільки одночасно відбувається вихід цитохрому С (у тому числі й нітрованого) у цитоплазму, можна припустити участь такого нітрозилування й в інших сигнальних процесах. Проапоптотичний ефект NO виявляється також у підвищенні експресії апоптогенних білків Вах. На додаток до описаних вище функцій мітохондрій слід згадати останні дослідження в цій галузі, які показують, що мітохондрія має відношення не тільки до сприйняття апоптотичного сигналу від NO, але й до утворення самого NO. Справді, в останніх роботах показано наявність конститутивної форми NOS у мітохондріях (mtNOS) [16, 17]. Було показано, що ця ізоформа NOS локалізована в мітохондріальній мембрані, скоріш за все у внутрішній. Виявилось, що mtNOS дуже схожа на макрофагальну iNOS, але експресується конститутивно. Поки не ясно, чи вважати mtNOS окремою ізоформою, чи це iNOS, що містить посттрансляційні модифікації, що ведуть до іншої субклітинної локалізації. Очищена mtNOS за дефіциту L-аргініну здатна продукувати супероксид радикал. Логічно припустити участь цієї mtNOS у регуляції апоптозу шляхом впливу на тіолдисульфідну рівновагу білків мітохондріальної пори як реакції нітрузування, так і окиснення. Крім того, отримані дані про роль mtNOS у регуляції рівня кальцію в мітохондрії. У нормі mtNOS перешкоджає надходженню надлишку каль-

цію в мітохондрію, в умовах ішемії за підвищення активності mtNOS відбувається накопичення внутрішньомітохондріального кальцію та відкриття мітохондріальної пори. Очевидно, що на початкових стадіях ішемії ця реакція відіграє захисну роль, оскільки, регулюючи кальцій-залежні механізми відкриття гігантської пори, mtNOS здатна активувати компенсаторні енергетичні шунти. Надалі, особливо в постішемичний період, активність mtNOS, що наростає, призводить до неконтрольованого відкриття пори мітохондрій та ініціює мітоптоз. Крім того, mtNOS за допомогою утворення дозованого рівня NO здатна регулювати мітохондріальне дихання в нормі й на початкових, компенсованих стадіях ішемії, модулюючи активність цитохром-С-оксидази, комплекси I і II електронно-транспортного ланцюга та рівень НАДФН, ФАД та коензиму Q10, а також O<sub>2</sub> для акцептування електронів. Надалі роль mtNOS змінюється на кардинально протилежну – вона бере участь в активації «паразитарних» реакцій утворення АФК мітохондріями. На особливу увагу в розширенні уявлень про механізми цитотоксичності NO і загибелі клітин заслуговує тіолдисульфідна система. Інтермедіати тіолдисульфідної системи мають транспортні властивості щодо NO, тим самим підвищуючи його біодоступність, крім того, багато тіолів – глутатіон, цистеїн, метіонін – здатні значно обмежувати цитотоксичність NO та його дериватів, збільшуючи шанс клітини вижити [18–20]. Лікарські препарати, які здатні перервати або зменшити каскад несприятливих метаболічних реакцій, спричинених ішемією, та об'єднані назвою «метаболічні кардіопротектори», мають захисну дію на міокард та перспективи клінічного

застосування [21, 22]. За сучасними уявленнями, як було зазначено раніше, однією з провідних патогенетичних ланок ССЗ (інфаркт міокарда, ішемічна хвороба серця, церебральний ішемічний інсульт, атеросклероз, артеріальна гіпертензія, легенева гіпертензія, серцева недостатність, дилатаційна кардіоміопатія) є ЕД. Основним механізмом, що лежить в її основі, є зниження утворення та біодоступності NO та одночасне підвищення рівня супероксид-аніона та продукції потужних вазоконстрикторів, зниження енергопродукції в ендотеліоцитах. Таким чином, ЕД проявляється дисбалансом між медіаторами, що забезпечують в нормі оптимальний перебіг усіх ендотелій-залежних процесів. Пошук можливостей цілеспрямованої корекції ЕД є важливим клініко-експериментальним завданням, але наразі немає препаратів для специфічної корекції. Для фармакокорекції порушень енергетичного метаболізму, оксидативного стресу, гіперліпідемії, синтезу NO при гіпертонічній хворобі, ішемічній хворобі серця, ХСН, судинних патологіях головного мозку в комплексній терапії застосовують метаболітотропні препарати – мілдронат, триметазидин, пірацетам і мексидол. Однак відсутність у даних препаратів доведених ендотеліопротективних властивостей і невисока антиоксидантна й протиішемічна активність змушують шукати нові більш активні препарати.

На особливу увагу заслуговує «специфічний» вплив, спрямований на поліпшення синтезу NO, як, наприклад, замісна терапія L-аргініном – субстратом eNOS, а також тетрагідробіоптерином, кофактором eNOS, що визначає активність даного ферменту [23–25]. Крім того, відомо, що цитопротектори метаболічної дії (триметазидин, мельдоній), які використовуються

сьогодні, не тільки блокують бета-окиснення жирних кислот у мітохондріях і на альтернативній основі стимулюють окиснення глюкози, але й впливають на індукцію біосинтезу NO за рахунок збільшення кількості гамма-бутиробетаїну, а також здатності протистояти окисному стресу [26, 27]. Так, призначення мілдронату в комплексній терапії ХСН сприяло зниженню внутрішньоміокардіальної напруги, нормалізації стану ендотеліальної та гуморальної регуляції. У хворих на ХСН, які отримували мілдронат, реєстрували збільшення концентрації метаболіту NO в сироватці крові та вірогідне зменшення в еритроцитах – ознаки нормалізації обміну NO; наближення показників функції ендотелію судин до значень практично здорових осіб – свідчення нормалізації вазорегулюючої функції ендотелію судин, покращання неендотеліальних механізмів регуляції вазодилатації, відновлення авторегуляторних властивостей судинної стінки. Мілдронат є конкурентним інгібітором ферменту гамма-бутиробетаїнгідроксилази, який каталізує процес перетворення гамма-бутиробетаїну на карнітин [28, 29]. Мілдронат не є препаратом карнітину, він лише обмежує швидкість біосинтезу карнітину з його попередника гамма-бутиробетаїну. Карнітин як своєрідний транспортер сприяє проникненню жирних кислот у клітину, де відбувається процес їхнього  $\beta$ -окиснення. Із жирних кислот, що надійшли в мітохондрії, в умовах достатнього надходження кисню утворюються такі макроергічні сполуки, як АТФ. Під впливом мілдронату обмежується транспорт крізь мембрани мітохондрій лише довголанцюгових жирних кислот, у той час, як коротколанцюгові можуть вільно проникати в мітохондрії та

окиснюватися там [30, 31]. Утворюється багато гамма-бутиробетаїну та мало карнітину, у результаті менше довголанцюгових жирних кислот надходять у мітохондрії. Це не позначається на метаболізмі коротколанцюгових жирних кислот. Дія мілдронату не залежить від концентрації вільних жирних кислот у крові. Інші парціальні інгібітори окиснення жирних кислот не здатні запобігти накопиченню в мітохондріях активованих форм довголанцюгових жирних кислот – ацил-КоА та ацилкарнітину, а також шкідливого впливу цих метаболітів на транспорт АТФ і клітинні мембрани [32, 33]. Процеси окиснення жирних кислот і глюкози пов'язані між собою та знаходяться в реципрокній залежності, якщо пригнічується окиснення жирних кислот, збільшується споживання глюкози. В умовах нестачі кисню, що спостерігається в пацієнтів з ІХС, клітині вигідніше використовувати окиснення глюкози, ніж жирних кислот, тому що для цього процесу потрібна менша кількість кисню [34]. Таким чином, мілдронат частково уповільнюючи транспорт жирних кислот зменшує їхнє окиснення, внаслідок чого зменшується потреба клітини в кисні. Препарат запобігає накопиченню токсичних проміжних продуктів обміну речовин (ацилкарнітину та ацил-КоА) і спричинені ними пошкодження клітин. Зменшення швидкості окиснення жирних кислот включає альтернативну систему виробництва енергії – окиснення глюкози, яка на 12 % ефективніше використовує кисень для синтезу АТФ. І цей механізм також визначає цитопротективну дію мілдронату на ішемізовані клітини. Внаслідок цього підвищується стійкість кардіоміоцитів до нестачі кисню, раціональніше використовуються енергетичні ресурси,

модифікуються шляхи утворення енергії за кисневого голодування, що допомагає серцю виживати в екстремальних умовах [35]. Мілдронат стимулює аеробний гліколіз, що не супроводжується накопиченням у тканинах лактату, оскільки система піруватдегідрогенази забезпечує швидко подальше окиснення глюкози. Мілдронат відновлює транспорт АТФ до органел клітини. Отримані результати дозволяють вважати мілдронат до певної міри засобом фармакологічного прекодиціонування, здатним оптимізувати окиснення глюкози [36]. В умовах гіпоксії процеси ішемічного пошкодження міокарда посилюються під впливом підвищеного викиду катехоламінів за фізичної та емоційної напруги, що активізують вільнорадикальне окиснення жирних кислот з накопиченням проміжних продуктів, небезпечних для організму (ацил-КоА, ацилкарнітину). Вони пошкоджують клітинні мембрани та блокують доставку АТФ з мітохондрій до органел клітини. У результаті цього відбувається апоптоз клітин, навіть якщо запасів АТФ достатньо для їхнього функціонування протягом деякого часу. Для запобігання цьому процесу необхідно або поліпшення кровопостачання, або обмеження синтезу карнітину як основного фактора, що визначає інтенсивність використання довголанцюгових жирних кислот [37, 38]. Основною відмінністю мілдронату від інших лікарських засобів, що застосовуються для корекції метаболізму, є наявність у препараті додаткових лікувальних ефектів, які відкривають широкі можливості для його застосування. Складні ефіри мілдронату та гамма-бутиробетаїну є структурними аналогами ацетилхоліну. Мілдронат, стимулюючи рецептори ацетилхоліну, спричиняє індукцію

ендотеліальної NO-синтази. Усі ці процеси дуже важливі при патології серцево-судинної системи, особливо на ранніх стадіях захворювань. Впливаючи як активатор на рецептори ацетилхоліну, мілдронат здатен покращити нейропластичні властивості мозку та бути основою багатьох церебральних клінічних ефектів [39]. Мілдронат здатний активувати гени, що відповідають за захист організму від стресу [40, 41]. Завдяки подібному механізму дії мілдронат незамінний при підвищеній розумовій напрузі, роботі в екстремальних ситуаціях [41]. Однак ефективність застосування мілдронату в хворих на хронічні форми ІХС залишається маловивченою, а його кардіо- та ендотеліопротективна дія – дискутабельна. Є дані про позитивний вплив мексидолу на морфофункціональні показники ендотеліоцитів в умовах оксидативного стресу. Мексидол (сіль 2-етил-6-метил-3-оксипіридину, структурного аналога вітаміну B<sub>6</sub>, і янтарної кислоти) є антиоксидантом нового покоління. Він інгібує процеси перекисного окиснення ліпідів, активує ендогенну антиоксидантну систему, супероксиддисмутазу та церулоплазмін, запобігає зниженню активності глутатіонзалежних ферментів, внаслідок чого вірогідно зменшується активність процесів оксидативного стресу. Мексидол модулює активність мембранозв'язаних ферментів, рецепторних комплексів і посилює їхню здатність зв'язування з лігандами, що сприяє збереженню структурно-функціональної організації біомембран, транспорту нейромедіаторів і покращанню синаптичної передачі. Він має здатність посилювати компенсаторну активацію аеробного гліколізу, знижувати ступінь пригнічення окисних процесів у циклі Кребса в умовах гіпоксії зі збільшенням вмісту АТФ і

креатинфосфату, активувати енергосинтезуючі функції мітохондрій [42]. Оскільки саме оксидативному та нітрозуючому стресу відводиться провідна роль у розвитку дисфункції ендотелію, актуальними завданнями сучасної експериментальної фармакології є розробка нової технології доклінічної оцінки ендотеліотропної активності лікарських препаратів з антиоксидантною дією та пошук потенційних ендотеліопротекторів.

У цьому відношенні інтерес представляє препарат «Тіотриазолін». Тіотриазолін належить до кардіопротекторів прямої дії та має цитопротекторну дію, що реалізується на клітинному рівні й впливає безпосередньо на ішемізовані кардіоміоцити [6, 43].

Висока ефективність тіотриазоліну в лікуванні ССЗ пояснюється його регуляторним впливом на енергетичний метаболізм і потужним антиоксидантним ефектом (рис. 1, 2).

Показано вплив тіотриазоліну на енергетичний обмін, порушення якого є ланкою патогенезу багатьох патологічних станів [2, 44–46].

Тіотриазолін ефективно коригує дисбаланс, що виникає в системі аденілових нуклеотидів (АТФ – АДФ – АМФ) в умовах недостатнього крово-

постачання тканин (інфаркт міокарда, інсульт та ін.). Введення препарату запобігає швидкому виснаженню енергетичних ресурсів клітин і перехід їхнього метаболізму на енергетично менш вигідний анаеробний шлях окиснення глюкози [2, 44, 46]. Тіотриазолін ефективно коригує дисординовані зміни функціонування циклу Кребса, що виникають в умовах тканинної гіпоксії. За здатністю знижувати рівень молочної кислоти, а також підвищувати вміст пірувату та сукцинату тіотриазолін перевершує пірацетам у 2–3 рази, переводячи некомпенсований метаболічний ацидоз у компенсований [44, 46]. Видається цікавою екстраполяція механізму дії тіотриазоліну щодо інших кардіопротекторів. Одним з таких препаратів є триметазидин, який інгібує 3-кетоацил-КоА-тіолазу – фермент окиснення жирних кислот, тим самим знижує рівень жирних кислот [2, 43]. Однак через слабку пригнічуючу дію (значно слабшу порівняно з аміодароном) на карнітин-пальмітоїлтрансферазу 1-го типу триметазидин не збільшує захоплення та окиснення пірувату. Крім того, триметазидин не виявляє антиоксидантних властивостей, що, очевидно,

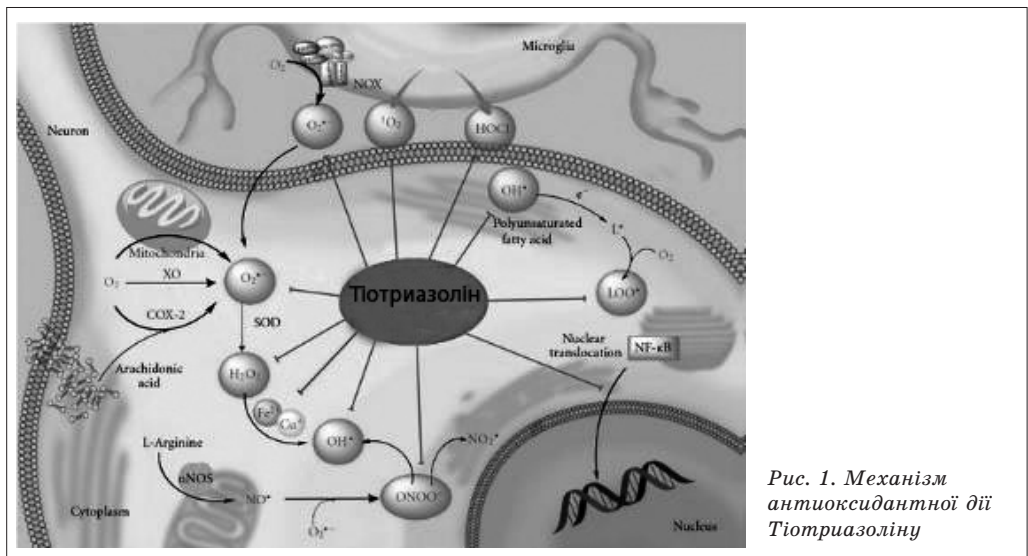


Рис. 1. Механізм антиоксидантної дії Тіотриазоліну

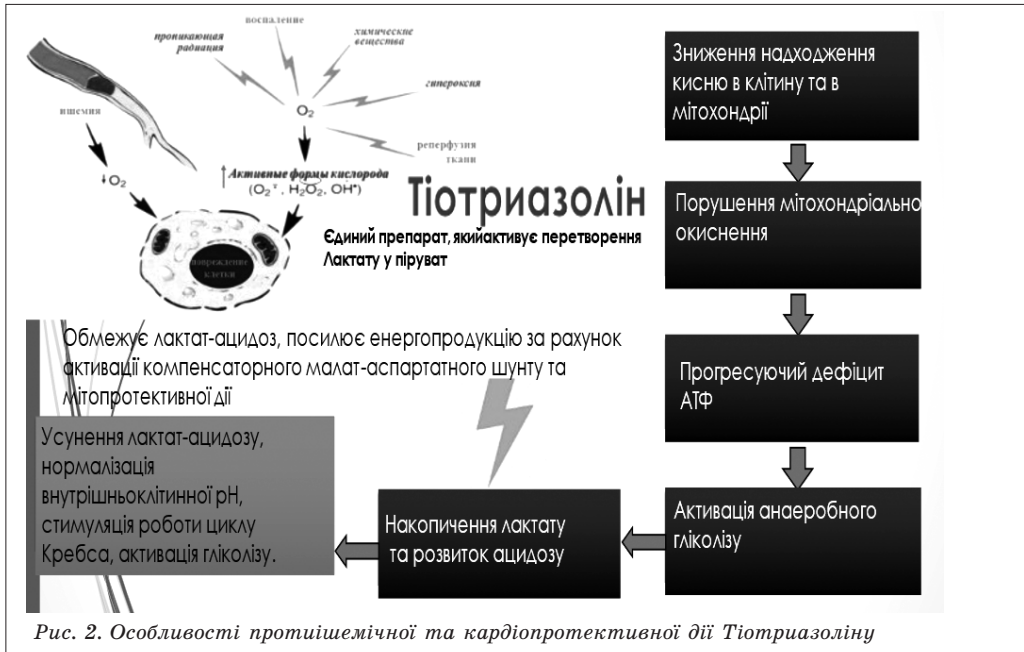


Рис. 2. Особливості протішемічної та кардіопротективної дії Тіотриазоліну

зумовило відсутність позитивного результату застосування даного препарату при інфаркті міокарда, як показало багатоцентрове міжнародне подвійне сліпе рандомізоване дослідження EMIP-FR (The European Myocardial Infarction Project – Free Radicals). Тіотриазолін, крім коригувального впливу на енергетичний метаболізм, має високу антиоксидантну активність [44, 47–50]. Останнім часом для корекції дисфункції ендотелію в практиці ангіоневрології все більшого застосування набуває український препарат L-лізину есцинат [51]. Основою його потужної протизапальної, антиексудативної дії є здатність підвищувати резистентність судин шляхом зменшення кількості пор капілярів та їхнього діаметра, мембранотропного ефекту та змочуваності ендотеліоцитів, що полегшує спрямований всередину капіляра струм тканинної рідини та знижує периваскулярний. Проте в усіх вищезгаданих метаболітотропних кардіопротекторів, антиоксидантів, антиангінальних засобів та нейропротекторів відсутній експериментально

доведений і клінічно відчутний самостійний ендотеліопротективний ефект, що диктує нагальну необхідність створення оригінального препарату з ендотеліопротективною дією. Наукові дослідження в цьому напрямі вказують на перспективність використання препаратів лізину. Показано вплив L-лізину на деякі нейротрансмітерні системи. Так, L-лізін має властивості деприватора ЦНС з антисудомною дією, що здійснюється через посилення афінності ГАМК-бензодіазепін-рецепторного комплексу.

З метою створення ефективного метаболітотропного кардіопротектора з ендотеліотропною дією в НВО «Фарматрон» було створено препарат «Ангіолін» – (S)-2,6-діаміногексанової кислоти 3-метил-1,2,4-триазоліл-5-тіоацетат, що поєднує в своїй структурі фрагменти молекул тіотриазоліну і L-лізину та виявляє високі протішемічні, кардіопротективні, нейропротекторні, антиоксидантні та протизапальні властивості [52–56] (рис. 3).

В експериментальних дослідженнях на тваринах з ішемією міокарда,





роль нітросидергічної системи в ішемічному пошкодженні міокарда, віртуальний скринінг пасток NO серед похідних L-лізину, структури яких є в комбінаторних бібліотеках відкритого доступу.

## Висновок

Таким чином, аналіз даних літератури та результатів власних досліджень

свідчать про доцільність подальшого пошуку кардіопротекторів серед похідних L-лізину. Враховуючи роль нітросидергічної системи в ішемічному пошкодженні міокарда перспективним може бути віртуальний скринінг пасток оксиду азота (NO) серед похідних L-лізину, структури яких є в комбінаторних бібліотеках відкритого доступу.

1. Barton M., Yanagisawa M. Endothelin: 20 years from discovery to therapy. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 2008. V. 86. P. 485–498.
2. Thiotriazolin effectiveness in complex treatment of patients with post-COVID syndrome. V. I. Kryvenko, M. Yu. Kolesnyk, I. F. Bielenichev et al. *Zaporozhye medical journal.* 2021. V. 3. P. 402–411.
3. Superoxide generation by endothelial nitric oxide synthase: the influence of cofactors. J. Vásquez-Vivar, B. Kalyanaraman, P. Martásek et al. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 1998. V. 95. P. 9220–9225.
4. Endothelial dysfunction and cardiovascular disease: history and analysis of the clinical utility of the relationship. P. J. Little, C. D. Askew, S. Xu et al. *Biomedicines.* 2021. V. 6. P. 699.
5. Galley H. F., Webster N. R. Physiology of the endothelium. *Br. J. Anaesth.* 2004. V. 93. P. 105–113.
6. Belenichev I. F., Pavlyuk I. V., Kucherenko L. I. Antioxidant Modulation of NO-dependent mechanisms of oxidative stress initiation in brain of rats subjected to chronic alcohol intoxication. *Biological Markers and Guided Therapy.* 2016. V. 1. P. 177–184.
7. Augustin H. G., Koh G. Y. Organotypic vasculature: from descriptive heterogeneity to functional pathophysiology. *Science.* 2017. V. 357 (6353). P. eaal. 2379.
8. Resident vascular endothelial progenitor definition and function: the age of reckoning. J. Dight, J. Zhao, C. Styke et al. *Angiogenesis.* 2022. V. 9. P. 15–33.
9. Seals D. R., Jablonski K. L., Donato A. J. Aging and vascular endothelial function in humans. *Clin. Sci.* 2011. V. 120 (9). P. 357–375.
10. Impaired L-arginine transport and endothelial function in hypertensive and genetically predisposed normotensive subjects. M. P. Schlaich, M. M. Parnell, B. A. Ahlers et al. *Circulation.* 2004. V. 110. P. 3680–3686.
11. Aengevaeren W. R. Beyond lipids the role of the endothelium in coronary artery disease. *Atherosclerosis.* 2009. V. 147, № 1. P. 11–16.
12. The molecular and ultrastructural aspects of the formation of mitochondrial dysfunction in the modeling of chronic cerebral ischemia: The Mitoprotective Effects of Angiotensin II. I. F. Belenichev, I. A. Mazur, L. I. Kucherenko et al. *Neurochemical Journal.* 2016. V. 2. P. 131–136.
13. Direct interaction of endothelial nitric-oxide synthase and caveolin-1 inhibits synthase activity. H. Ju, R. Zou, V. J. Venema et al. *J. Biol. Chem.* 1997. V. 272. P. 18522–18525.
14. Lipoprotein promotes caveolin-1 and Ras translocation to caveolae: role of cholesterol in endothelial signaling. Y. Zhu, H. L. Liao, N. Wang et al. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2000. V. 20. P. 2465–2470.
15. Dai H., Meng X. W., Kaufmann S. H. Bcl2 family, mitochondrial apoptosis and beyond. *Cancer Transl. Med.* 2016. V. 1. P. 7–20.
16. Механізми розвитку ендотеліальної дисфункції та пошук ендотеліопротекторів. Ю. М. Колесник, І. С. Чекман, І. А. Мазур та ін. *Журнал Національної академії медичних наук України.* 2014. Т. 20, № 3. С. 289–299.
17. Reactive oxygen species (ROS) -induced ROS release: a new phenomenon accompanying induction of the mitochondrial permeability transition in cardiac myocytes. D. B. Zorov, C. R. Filburn, L. O. Klotz et al. *J. Exp. Med.* 2000. V. 192. P. 1001–1014.
18. Belenichev I. F., Aliyeva O. G., Kamyshnyi A. M. Long-term results of pharmacological correction of iNOS, eNOS, NNOS mRNA expression disorders in rat hippocampus after chronic prenatal hypoxia. *Biological Markers in Fundamental and Clinical Medicine.* 2019. V. 2. P. 6–17.
19. Oxidation of tetrahydrobiopterin leads to uncoupling of endothelial cell nitric oxide synthase in hypertension. U. Landmesser, S. Dikalov, S. R. Price et al. *J. Clin. Invest.* 2003. V. 111. P. 201–209.
20. Smith M. A., Richey Harris P. L., Sayre L. M. Widespread peroxynitrite-mediated damage in Alzheimer's disease. *J. Neurosci.* 1997. V. 17. P. 2653–2657.

21. Приходько В. Ю., Кашковський Д. О., Приходько В. М. Метаболічна терапія в практиці сімейного лікаря. Значення метаболічних препаратів в гериатричній клініці. *Семейная медицина*. 2015. № 1. С. 7–16.
22. Яременко О. Б., Іорданова Н. Х., Кучмеровська Т. М. Динаміка амінокислотного складу плазми крові у хворих на гострий інфаркт міокарда зі стійкою елевацією сегмента ST на тлі лікування кверцетину. *Вісник наукових досліджень*. 2015. № 4. С. 45–49.
23. Амосова Е. Н. Метаболіческая терапия поврежденный миокарда, обусловленных ишемией: новый подход к лечению ИБС и сердечной недостаточности. Серия «В помощь практическому врачу», вып. 2. Киев, 2000. 8 с.
24. Aviram M. Review of human studies on oxidative damage and antioxidant protection related to cardiovascular disease. *Free Radic. Res.* 2012. V. 33. P. 85–95.
25. Sayer G., Bhat G. The renin-angiotensin-aldosterone system and heart failure. *Cardiol. Clin.* 2014. V. 1. P. 21–32.
26. Oxidative stress and cardiovascular disease: new insights. P. Pignatelli, D. Menichelli, D. Pastori et al. *Kardiol. Pol.* 2018. V. 4. P. 713–722.
27. Pisoschi A. M., Pop A. The role of antioxidants in the chemistry of oxidative stress: a review. *Eur. J. Med. Chem.* 2015. V. 97. P. 55–74.
28. Воронков Л. Г. Хронічна серцева недостатність у хворих похилого віку: особливості патогенезу, діагностики та фармакотерапії. *Серце і судини*. 2015. № 2. С. 89–96.
29. Dzerve V. A. Dose-dependent improvement in exercise tolerance in patients with stable angina treated with Mildronate: A clinical trial «MILSS I». *Medicina (Kaunas)*. 2021. V. 10. P. 544–551.
30. Siliprandi N., Di Lisa F., Menabo R. Clinical use of carnitine. Past, present and future. *Adv. Exp. Med. Biol.* 1990. V. 272. P. 175–181.
31. Endothelium- and nitric oxide-dependent vasorelaxing activities of gamma-butyrobetaine esters: possible link to the antiischemic activities of mildronate. N. Sjakste, A. L. Kleschyov, J. L. Boucher et al. *Eur. J. Pharmacol.* 2014. V. 495 (1). P. 67–73.
32. Pharmacological effects of meldonium: Biochemical mechanisms and biomarkers of cardiometabolic activity. M. Dambrova, M. Makrecka-Kuka, R. Vilskersts et al. *Pharmacol. Res.* 2016. V. 113 (Pt B). P. 771–780.
33. 3-(2,2,2-Trimethylhydrazinium) propionate (THP) – a novel gamma-butyrobetaine hydroxylase inhibitor with cardioprotective properties. B. Z. Simkhovich, Z. V. Shutenko, D. V. Meirena et al. *Biochem. Pharmacol.* 2018. V. 37 (2). P. 195–202.
34. Mildronate, a novel fatty acid oxidation inhibitor and antianginal agent, reduces myocardial infarct size without affecting hemodynamics. C. Sesti, B. Z. Simkhovich, I. Kalvinsh et al. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2016. V. 3. P. 493–499.
35. Thiol-based redox-active proteins as cardioprotective therapeutic agents in cardiovascular diseases. I. Andreadou, P. Efentakis, K. Frenis et al. *Basic Res. Cardiol.* 2021. V. 1. P. 44.
36. Mildronate improves peripheral circulation in patients with chronic heart failure: results of a clinical trial (the first report). V. Dzerve, D. Matisonea, I. Kukulisa et al. *Seminars in Cardiology*. 2015. V. 2. P. 56–64.
37. Mitochondrial dysfunction in cardiac disease: ischemia-reperfusion, aging, and heart failure. E. J. Lesnefsky, S. Moghaddas, B. Tandler et al. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2001. V. 33. P. 1065–1089. <https://doi.org/10.1006/jmcc.2001.1378>.
38. Нетяженко В. З., Мальчевская Т. И. Возможности метаболической терапии в лечении ишемической болезни сердца: опыт двойного слепого рандомизированного мультицентрового исследования. *Здоров'я України*. 2010. № 22. С. 3–5.
39.  $\gamma$ -Butyrobetaine is a proatherogenic intermediate in gut microbial metabolism of L-carnitine to TMAO. R. A. Koeth, B. S. Levison, M. K. Culley et al. *Cell. Metab.* 2014. V. 5. P. 799–812.
40. Berlato D. G., André V. de B. Meldonium: Pharmacological, toxicological, and analytical aspects. *Toxicology Research and Application*. 2020. V. 4. P. 1–18.
41. Mildronate protects heart mtDNA from oxidative stress toxicity induced by exhaustive physical exercise. A. P. Gureev, I. S. Sadvnikova, E. A. Shaforostova et al. *Arch. Biochem. Biophys.* 2021. V. 705. P. 108892.
42. The effect of Mexidol on cerebral mitochondriogenesis at a young age and during aging. Y. I. Kirova, F. M. Shakova, E. L. Germanova et al. *Zhurnal Nevrologii i Psikhatrii Imeni S. S. Korsakova*. 2020. V. 120, № 1. P. 62–69.
43. Place of Thiotriazolin in the gallery of modern metabolitotropic medicines. I. F. Belenichev, V. A. Vizir, V. Yo. Mamchur, O. V. Kuriata. *Zaporozhye medical journal*. 2019. V. 1. P. 118–128.
44. 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. I. F. Belenichev, S. V. Gorbacheva, A. V. Demchenko et al. *Neurochemical journal*. 2014. V. 8, № 1. P. 24–27.

45. Клиническое испытание препарата Тиотриазолин у больных острым инфарктом миокарда. В. А. Бобров, И. К. Следзевская, Л. С. Мхитарян, А. Н. Пархоменко. Киев : Фарм. комитет МЗ Украины, 1993. 15 с.
46. Дунаев В. В., Крайдашенко О. В., Березин А. Е. Применение нового кардиопротекторного средства тиотриазолина в терапии ишемической болезни сердца у лиц старшего возраста. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 1996. № 1. С. 21–23.
47. Цубанова Н. А. Антигіпоксичні та органопротекторні властивості спіроциклічних похідних оксіндолу (експериментальне дослідження): автореф. дис. на здобуття наук. ступеня докт. фарм. наук: спец. 14.03.05 «Фармакологія». Харків, 2013. 40 с.
48. Ciarroni A., Pizarro R., Harrison J. WITHDRAWN: Trimetazidine for stable angina. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2017. V. 3. P. CD003614. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003614.pub3>.
49. Nagorna Ye. A. Influence of 1,2,4-triazol derivatives on combinative systems: reduced thiols/no in vitro. *Akhtual'ni problemy suchasnoyi medycyny*. 2018. V. 2. P. 160–168.
50. Regeda-Furdychko M. M. The influence of thiotriazoline on the indicators of nitric oxide under the condition of experimental contact dermatitis and experimental pneumonia. *Journal of Education Health and Sport*. 2020. V. 10 (2). P. 35–40.
51. Півторак К. В., Шевчук Н. А., Півторак Н. А. Вплив комплексного застосування тиотриазоліну та L-лізіну есцинату на маркери ендотеліальної дисфункції хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки. *Вісник проблем біології і медицини*. 2019. Т. 2, № 1. С. 176–181.
52. Патент 106867 Україна. МПК А61К 31/4196 (2006.01), А61Р 25/28 (2006.01), А61Р 25/32 (2006.01). Спосіб корекції неврологічних порушень при хронічній алкогольній інтоксикації. Павлюк І. В., Беленічев І. Ф., Нагорна О. О. та ін.; заявник і патентовласник ТОВ НВО «Фарматрон». № а201407033; заявл. 23.06.2014; опубл. 10.10.2014.
53. Патент 59061 Україна. МПК А61К 31/4196 (2006.01), А61К 9/00, А61Р 9/00, А61Р 9/10 (2006.01), А61Р 25/28 (2006.01), С07D 249/08 (2006.01). Лікарський засіб для лікування захворювань серцево-судинної та нервової системи, який проявляє протипішемічну, ендотеліопротективну, антиоксидантну, протигіпоксичну, протизапальну дію. Мазур І. А., Беленічев І. Ф., Колесник Ю. М. та ін.; заявник і патентовласник ТОВ НВО «Фарматрон». № а201015964; заявл. 30.12.2010; опубл. 10.05.2011.
54. Патент 86668 Україна, МПК С 07 D 249/08 (2009.01), А 61 К 31/4196, А 61 Р 9/00, А 61 Р 9/10 (2009.01), А 61 Р 25/28 (2009.01). Лізіній 3-метил-1,2,4-триазоліл-5-тіоацетат. Мазур І. А., Беленічев І. Ф., Колесник Ю. М. та ін.; заявник і патентовласник ТОВ НВО «Фарматрон». № а200705865; заявл. 25.05.07; опубл. 12.05.09, Бюл. 9.
55. Патент 99584 Україна. МПК С07D 249/08 (2006.01), А61К 31/4196 (2006.01). Спосіб одержання (S)-2,6-діаміногексанової кислоти 3-метил-1,2,4-триазоліл-5-тіоацетату. Мазур І. А., Кучеренко Л. І., Калашнікова О. Є. та ін.; заявник і патентовласник ТОВ НВО «Фарматрон». № а201205360; заявл. 03.05.2012; опубл. 27.08.2012.
56. Redox Signaling Mediated by Thioredoxin and Glutathione Systems in the Central Nervous System. X. Ren, L. Zou, X. Zhang et al. *Antioxid. Redox Signal.* 2017. V. 13. P. 989–1010.
57. Новий оригінальний метаболітотропний ендотеліопротектор «Ангіолін»: квантово-хімічні параметри та особливості фармакологічної дії. І. С. Чекман, О. О. Казакова, І. А. Мазур та ін. *Доповіді Національної академії наук України*. 2017. № 8. С. 86–93.
58. New original metabolitotropic endothelioprotector «Angiolin»: quantum-chemical parameters and peculiarities of pharmacological action. I. S. Chekman, O. O. Kazakhova, I. A. Mazur et al. *Reports of the National Academy of Sciences of Ukraine*. 2017. V. 8. P. 86–93.
59. Physiological aspects of rat activity, their anxiety and memory after administration of full gaba-a-receptor complex agonist propoxazepam. M. Golovenko, I. Belenichev, V. Larionov et al. *Science Rise: Biological Science*. 2020. V. 2. P. 42–48.
60. Nagorna O. O. Cardio- and endothelial-protective properties of derivatives of 1,2,4-triazole. Qualifying scientific work on the rights of the manuscript. Thesis for the degree of Doctor of Medical Sciences. Kiev, 2018. P. 346.
61. Nagornaya A. A., Chekman I. S., Belenichev I. F. Influence of quinapril in combination with Angiolin on the connective tissue components in the rats serum with experimental hypertension. *Likars'ka Sprava*. 2015. V. 2. P. 116–120.
62. Angiolin influence on the morphofunctional characteristics of rats' endotheliocytes in chronic cardiac insufficiency. E. A. Nagornaya, I. F. Belenichev, N. A. Gorchakova et al. *UJMBS*. 2017. V. 3. P. 21–25.
63. Angiolin influence on the nitric oxide system markers in the rats' myocardium with the experimental chronic cardiac insufficiency. E. A. Nagornaya, I. F. Belenichev, N. A. Gorchakova et al. *Bulletin of Problems in Biology and Medicine*. 2016. V. 4. P. 96–99.
64. Functional nitric oxide conjugate systems state/restored heart thiols of rats in modeling isadrine – pituitrin's myocardial infarction using metabolite-tropic cardioprotector «Angiolin». E. A. Nagornaya, I. F. Belenichev, L. I. Kucherenko et al. *IJBSP*. 2015. V. 1. P. 15–19.

---

**В. П. Риженко, Н. О. Горчакова, І. Ф. Бєленічев, Н. В. Бухтіярова,  
О. М. Кучковський, Г. І. Бєссараб, О. О. Нефьодов**

### **Метаболітотропні кардіо- та ендотеліопротектори: сучасний погляд і перспективи створення**

*Мета дослідження* – проаналізувати дані літератури та результати власних досліджень щодо механізмів розвитку ендотеліальної дисфункції при серцево-судинних захворюваннях та створення нових метаболітотропних кардіо- та ендотеліопротекторів.

У дослідженні використані бібліосемантичний, аналітичний, логічний методи та метод узагальнення. У бібліографічній базі даних медико-біологічної та біомедичної інформації MEDLINE, EMBASE, Medline (PubMed), Web of Science та Cochrane Central проведено пошук публікацій англійською мовою, що відповідають ключовим словам цього дослідження: метаболітотропні кардіопротектори, ендотеліопротекторна активність, кардіопротекторна активність, лікування, серцево-судинні захворювання, дисфункція ендотелію.

Обговорюється зв'язок між ендотеліальною дисфункцією та розвитком або прогресуванням серцево-судинних захворювань, станів, що супроводжуються метаболічними порушеннями. Показано роль нітроксидергічної системи в молекулярних механізмах дисфункції ендотелію. Наведено фармакологічні характеристики відомих метаболітотропних кардіопротекторів – тіотриазоліну, мілдронату та мексидолу, а також результати експериментальних досліджень нового метаболітотропного ендотеліопротектора Ангіоліну.

Зроблено висновок про доцільність подальшого пошуку кардіопротекторів серед похідних L-лізину. Враховуючи роль нітроксидергічної системи в ішемічному пошкодженні міокарда перспективним може бути віртуальний скринінг пасток оксиду азота серед похідних L-лізину, структури яких є в комбінаторних бібліотеках відкритого доступу.

*Ключові слова:* ендотеліопротектори, кардіопротектори, нітроксидергічна система, тіотриазолін, ангіолін, мілдронат, мексидол

**В. П. Рыженко, Н. А. Горчакова, И. Ф. Беленичев, Н. В. Бухтиярова,  
О. Н. Кучковский, Г. И. Бессараб, А. А. Нефедов**

### **Метаболітотропні кардіо- і ендотеліопротектори: сучасний погляд і перспективи створення**

*Цель исследования* – проаналізувати дані літератури та результати власних досліджень щодо механізмів розвитку ендотеліальної дисфункції при серцево-судинних захворюваннях та створення нових метаболітотропних кардіо- та ендотеліопротекторів.

В дослідженні використані бібліосемантичний, аналітичний, логічний метод і метод обобщення. В бібліографічній базі даних медико-біологічної та біомедицинської інформації MEDLINE, EMBASE, Medline (PubMed), Web of Science і Cochrane Central проведено пошук публікацій на англійському мові, що відповідають ключовим словам цього дослідження: метаболітотропні кардіопротектори, ендотеліопротекторна активність, кардіопротекторна активність, лікування, серцево-судинні захворювання, дисфункція ендотелію.

Обсуждается связь между эндотелиальной дисфункцией и развитием или прогрессированием сердечно-сосудистых заболеваний, состояний, сопровождающихся метаболическими нарушениями. Показана роль нитроксидергической системы в молекулярных механизмах дисфункции эндотелия. Приведены фармакологические характеристики известных метаболитотропных кардиопротекторов – тиотриазолина, милдроната и мексидола. Представлены результаты экспериментальных исследований нового метаболитотропного эндотелиопротектора Ангиолина.

Сделан вывод о целесообразности дальнейшего поиска кардиопротекторов среди производных L-лизина. Учитывая роль нитроксидергической системы в ишемическом повреждении миокарда, перспективным может быть виртуальный скрининг ловушек оксида азота среди производных L-лизина, структуры которых имеются в комбинаторных библиотеках открытого доступа.

*Ключевые слова:* эндотелиопротекторы, кардиопротекторы, нитроксидергическая система, тиотриазолин, ангиолин, милдронат, мексидол

**V. P. Ryzhenko, N. O. Gorchakova, I. F. Belenichev, N. V. Bukhtiyarova,  
O. M. Kuchkovsky, G. I. Bessarab, A. A. Nefedov**

### **Metabolitotropic cardio- and endothelioprotectors: current view and prospects of creation**

*The aim of the study* – to analyze the literature data and results of own researches concerning mechanisms of development of endothelial dysfunction at cardiovascular diseases and creation of new metabolitotropic cardio- and endothelioprotectors.

There were used bibliosemantical, analytical, logical methods and generalization method. The bibliographic database of biomedical information MEDLINE, EMBASE, Medline (PubMed), Web of Science and Cochrane Central was searched for publications in English that match the keywords of this study:

---

---

metabolite-protecting cardioprotectors, endothelioprotective activity, cardioprotective activity, treatment, cardiovascular disease, endothelial dysfunction.

The connection between endothelial dysfunction and the development or progression of cardiovascular disease, conditions accompanied by metabolic disorders were discussed. The role of the nitroxydergic system in the molecular mechanisms of endothelial dysfunction was shown. The pharmacological characteristics of known metabolitotropic cardioprotectors – thiotriazoline, mildronate and mexidol are described. The results of experimental studies of a new metabolitotropic endothelioprotector of Angiolin are presented.

Thus, further search for cardioprotectors among L-lysine derivatives is expedient. Based on the role of nitroxydergic system in ischemic myocardial injury, virtual screening of nitric oxide traps among L-lysine derivatives may be promising.

*Key words: endothelioprotectors, cardioprotectors, nitroxydergic system, thiotriazoline, angiolin, mildronate, mexidol*

---

Надійшла: 22 березня 2022 р.

Прийнята до друку: 14 квітня 2022 р.

**Контактна особа:** Беленічев Ігор Федорович, кафедра фармакології та медичної рецептури з курсом нормальної фізіології, Запорізький державний медичний університет, буд. 31, вул. Сталеварів, м. Запоріжжя, 69035. Тел.: + 38 0 61 234 27 41.