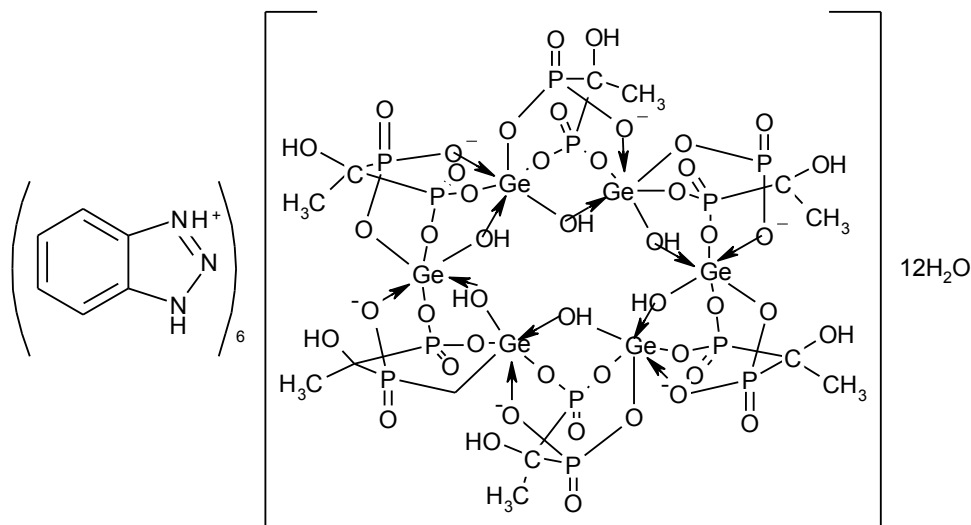


Корисна модель належить до фармацевтичної хімії координаційних сполук германію в частині одержання нових біологічно активних речовин, що мають протигіпоксичну активність, формули:



1-Гідроксіетан-1,1-дифосфонова (етидронова) кислота ( $H_4hedp$ ) - відомий багатofункціональний комплексон фосфонового ряду з різними корисними властивостями, що використовується у фармації та косметології. Кислота належить до класу помірно токсичних речовин та не має сенсibilізуючих або кумулятивних властивостей [1-3]. В свою чергу, біологічна активність елемента германію найчіткіше демонструється на прикладі координаційних сполук, в тому числі з 1-гідроксіетан-1,1-дифосфоновою кислотою. Було показано, що синергізм германію та біоліганду  $H_4hedp$  забезпечує нові фармакологічні властивості даних сполук [4, 5]. Вибрана як другий ліганд гетероциклічна сполука бензотриазол та його похідні мають широкий спектр фармакологічної активності, як-то: антибактеріальна, антипротозойна, противиразкова, антигельмінтна та антипроліферативна тощо [6, 7].

Гіпоксія має складний генез, однак найбільшої уваги фахівців різних спеціальностей заслуговує гіперкапічна форма, яка називається також як гіпоксія замкнутого простору (ГЗП). Цей вид гіпоксії найбільш часто зустрічається в реальних умовах при аварійних, екстремальних ситуаціях (завали будівель у військовий час, в глибоких вугільних шахтах, бомбосховищах, бункерах, підводних човнах тощо). В умовах замкнутого простору виникає раптова нестача кисню і водночас накопичується фатальний надлишок вуглекислого газу (гіперкапінія) у видихуваному повітрі, що призводить до швидкої загибелі постраждалих. Тому надання допомоги людям в умовах ГЗП є актуальною проблемою, особливо у воєнний час.

Надання екстреної медичної допомоги постраждалим від гострої гіпоксії будь-якої форми, в т. ч. і ГЗП, відбувається шляхом застосування ліків цілеспрямованої дії - антигіпоксantів, ефективність яких на теперішній час не відповідає сучасним вимогам в плані попередження розвитку смертельних наслідків фатального впливу гіпоксичного пошкодження організму людини саме в умовах замкнутого простору.

Тому пошук та розробка нових високоефективних антигіпоксantів є нагальною проблемою, яка стоїть перед фармакологами та хіміками-синтетиками щодо синтезу та доклінічного вивчення нових високоефективних та безпечних ліків, здатних спасати життя людей, що опинились в гіпоксичних умовах, оскільки існуючі ліки-антигіпоксанти (Армадін, Пентоксифілін, Амтизол та інші) не відповідають сучасним вимогам до препаратів такого типу фармакологічної дії, а саме: мають, низький потенціал токсикологічної безпеки, чинять низку побічних ефектів та мають недостатню широту терапевтичної дії.

Доцільне вивчення оригінальних елементарганічних потенційних антигіпоксantів, до яких належать координаційні сполуки германію на основі бензотриазолію  $\mu$ -гідроксо- $\mu$ -гідроксіетандифосфонатогерманату(IV).

Теоретичні обґрунтування доцільності проведення досліджень у даному напрямку базуються на багаторічному досвіді наукових колективів ДУ "Інститут фармакології та токсикології НАМН України" та Одеського національного університету імені І.І. Мечникова, які працюють над синтезом координаційних сполук германію та фармакологічним доклінічним дослідженням потенційних ліків при гострих гіпоксичних станах в т. ч. ГЗП.

Як препарат порівняння (референтного засобу) вибрано і використано в наших дослідженнях відомий лікарський засіб Армадін (синонім Mexidol) українського виробництва ТОВ НВТ "Мікрохім",

який відрізняється найбільшою ефективністю серед існуючих антигіпоксантив [8-10].

Задача корисної моделі - синтез та фармакологічне вивчення високоефективного та безпечного у токсикологічному відношенні оригінального антигіпоксанта на основі вперше синтезованого бензотриазолію  $\mu$ -гідроксо- $\mu$ -гідроксietандифосфонатогерманату(IV).

Поставлена задача вирішується шляхом хімічного синтезу даної сполуки.

Для одержання координаційної сполуки як вихідні сполуки було вибрано реактиви фірми Sigma Aldrich: германію(IV) оксид ( $\text{GeO}_2$ , CAS 1310-53-8), 1-гідроксietан-1,1-дифосфонова кислота ( $\text{H}_4\text{hedp}$ , CAS 2809-21-4), бензотриазол (Bta, CAS 95-14-7).

Синтез. Наважку  $\text{GeO}_2$  (1,046 г, 0,01 моль) додавали до розчину  $\text{H}_4\text{hedp}$  (2,06 г, 0,01 моль) у 500 мл води (100 °C), нагрівали до кипіння та концентрували при 80 °C протягом 3 год до 200 мл, додавали 1,19 г (0,01 моль) Bta та упарювали до 100 мл. При охолодженні випадав осад координаційної сполуки. Осад відокремлювали на фільтрі Шотта, промивали водно-спиртовою сумішшю та сушили до постійної маси при кімнатній температурі.

Елементний аналіз комплексу проводили на C, N, H-аналізаторі Elemental Analyzer CE-440. Вміст фосфору та германію визначали на оптичному емісійному спектрометрі з індуктивно зв'язаною плазмою Optima 8000 PerkinElmer.

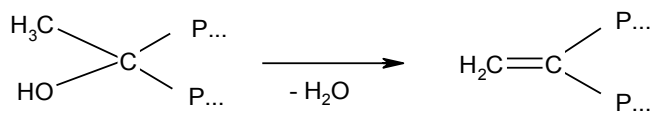
Термогравіметричний аналіз проводили на приладі Q-1500D зі швидкістю нагрівання 10 °C/хв в атмосфері повітря в діапазоні температур 20-1000 °C.

ІЧ-спектри поглинання комплексів та лігандів (для порівняння) реєстрували в таблетках з KBr на спектрофотометрі Frontier PerkinElmer в діапазоні 400-4000  $\text{cm}^{-1}$ .

ESI-мас-спектри отримували на мас-спектрометрі TSQ Fortis Triple Quadrupole (ThermoFisher Scientific, США). Розчин зразку комплексу у воді вводили за допомогою шприцевого насоса Chemux Fusion 100T2 з газонепроникним шприцом Hamilton об'ємом 500 мкл № 81265 (1750RNR) зі швидкістю потоку 20 мкл/хв. Електричний потенціал ініціювання (ESI) становив від 3,0 до 3,5 кВ у режимі позитивної іонізації та від 2,0 до 2,5 кВ у режимі негативної іонізації. Температура трубки іонного переносу була на рівні 300 °C, температура випарника - 150 °C, потік газу оболонки становив 20 л/хв, а потік допоміжного газу - 6 л/хв.

Нова координаційна сполука являє собою кристалічну речовину білого кольору, стійку до повітря, добре розчинну у воді та практично нерозчинну в етанолі. За результатами елементного аналізу розраховано для брутто-формули комплексу  $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{GeN}_3\text{P}_2\text{O}_{10}$  / знайдено, %: C - 21,44/21,35, H - 3,35/3,28, Ge - 16,22/16,10, N - 9,38/9,26, P - 13,85/13,70. Отже, у складі комплексу реалізується молярне співвідношення  $\text{Ge}:\text{H}_4\text{hedp}:\text{Bta}=1:1:1$ .

Терморозклад сполуки проходить в декілька етапів. В інтервалі температур 80-180 °C видаляється в газову фазу 2 молекули кристалізаційної води на одну формульну одиницю, що узгоджується з розрахунками за термогравіметричною кривою (втрата маси  $\Delta m_{\text{теор}}=8,04\%$ ;  $\Delta m_{\text{прак}}=8,00\%$ ). Висока температура дегідратації свідчить про наявність розгалуженої системи водневих зв'язків за участю кристалізаційних молекул води. Ендо-ефект зафіксований також в діапазоні температур 220-300 °C, в результаті чого відбувається утворення вінілідендифосфонового фрагмента та видалення молекули води, що є характерним для комплексів германію з  $\text{H}_4\text{hedp}$  [5]:



Подальше нагрівання супроводжується кількома екзо-ефектами, під час яких відбувається окислювальна термічна деструкція органічної частини сполуки та утворення кінцевого продукту при 1000 °C - германію(IV) пірофосфату  $\text{GeP}_2\text{O}_7$ , що узгоджується з розрахунками за термогравіметричною кривою та раніше отриманими даними для сполук германію такого типу [4, 5].

Аналіз ІЧ-спектра комплексу (фіг. 1) у порівнянні з вихідними лігандами ( $\text{H}_4\text{hedp}$ , Bta) дозволив отримати інформацію про форми функціональних груп та природу зв'язків в його молекулі. Смуги в області валентних коливань зв'язків  $\text{P}=\text{O}$  1110-1143  $\text{cm}^{-1}$ ,  $\text{P}-\text{O}$ =1058 та 991  $\text{cm}^{-1}$  вказують на наявність у комплексі виключно повністю депротонованих фосфонових груп. Ці групи зв'язані з германієм, про що свідчить смуга  $\nu(\text{Ge}-\text{O}_{\text{фосф}})=674\text{ cm}^{-1}$  в ІЧ-спектрі сполуки. Крім того, германій входить до складу комплексу в гідролізованій формі  $\text{GeOH}^{3+}$ , оскільки в спектрі присутня смуга деформаційних коливань  $\delta(\text{Ge}-\text{OH})=814\text{ cm}^{-1}$ , що є характерним для комплексонатів германію. Слід зазначити, що ІЧ-спектр нової сполуки є подібним до раніше вивчених комплексів германію(IV) з  $\text{H}_4\text{hedp}$  в області коливань зв'язків в комплексному гексаядерному аніоні складу  $[\text{Ge}_6(\mu-\text{OH})_6(\mu-\text{hedp})_6]^{6-}$  [4, 5].

Широка смуга при 3251  $\text{cm}^{-1}$  підтверджує наявність молекул кристалізаційної води в складі комплексу.

Заряд комплексного аніону компенсується катіоном, що утворюється в результаті протонування

одного з гетероциклічних нітрогенів бензотриазолу. Про це свідчить зсув частоти коливань  $\nu(\text{C-N})$  гетероциклічного кільця на  $8\text{ см}^{-1}$ :  $1624\text{ см}^{-1}$  для Bta та  $1632\text{ см}^{-1}$  для комплексу (фіг. 1).

Мас-спектрометрично вивчено поведінку катіонів та аніонів у розчині. Мас-спектр сполуки ESI(+) в позитивній полярності містить сигнал бензотриазолу ( $m/z=120$ ), а мас-спектр ESI(-) в негативній полярності містить сигнал аніону 1-гідроксіетан-1,1-дифосфонової кислоти ( $m/z=205$ ) та два, сигнали, які можуть утворюватися під час фрагментації складного комплексного аніону (фіг. 2).

Встановлено, що нова координаційна сполука належить до катіон-аніонного типу. В комплексному циклічному гексаядерному аніоні  $[\text{Ge}_6(\mu\text{-OH})_6(\mu\text{-Oedph})_6]^{6-}$  атоми германію попарно поєднані гідроксильними та гідроксіетандифосфонатними містками; кожний Ge координований по вершинам октаедру двома гідроксо-лігандами та чотирма атомами оксигену чотирьох фосфонових груп. Катіон утворюється в результаті протонування молекули бензотриазолу по атому нітрогену гетероциклу. Синтезований сполуці відповідає формула  $(\text{HBta})_6[\text{Ge}_6(\mu\text{-OH})_6(\mu\text{-hedp})_6] \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ .

Приклади конкретного виконання.

Приклад 1. Визначення гострої токсичності нової сполуки, бензотриазолію  $\mu$ -гідроксо- $\mu$ -гідроксіетандифосфонатогерманату(IV).

Досліди з визначення гострої токсичності сполуки виконані на статеві зрілих нелінійних білих мишах-самцях масою 18-22 г, які утримувались в умовах віварію ДУ "Інститут фармакології та токсикології НАМН України", що відповідають вимогам GLP, а саме: температура і вологість повітря, відповідно  $20\text{--}24\text{ }^\circ\text{C}$  і  $50\text{--}70\%$ . Дієта харчування та вода такі, що відповідають стандартним вимогам для лабораторних тварин. Сполуку, що вивчається вводили тваринам внутрішньочеревно один раз на добу в інтервалі доз  $200\text{--}1000\text{ мг/кг}$  у вигляді  $1,00\text{--}4,6\%$  водного розчину. Протягом 14 днів дослідів з визначення токсикометричних параметрів спостерігали за динамікою перебігу клінічних симптомів впливу сполуки, що вивчається на організм дослідних мишей. При цьому реєструвалась низка інтегральних показників клінічного стану тварин, що характеризують поведінкові реакції: відношення до їжі та води, характер сечовиділення та дефекації, стан шкіряних покривів та слизових оболонок [11].

Опис клінічних симптомів перебігу токсичного процесу під впливом сполуки проводили при введенні дози, близької до середньосмертельної -  $316\text{ мг/кг}$ . Експериментально доведено, що внутрішньочеревна аплікація мишам сполуки, вже в перші 5 хвилин викликала різке зниження рухової активності і лише окремі тварини повільно переміщались по клітці. Через 30 хвилин ступінь гіподинамії підсилювалась, тварини лежали на животі, не вживали корм та воду, хоча реагували на звукові та тактильні подразники. У подальшому (через 60 хв після введення сполуки) миші знаходились у різко пригніченому стані з закритими очима. Через 24 години з моменту застосування сполуки депримуєчий стан мишей дещо зменшився, вони здебільшого сиділи, вживали корм та воду. При цьому загальний стан (зовнішній вигляд), частота дихання, характер сечовиділення та дефекації, а також реакції на звук та світло були адекватні і практично не відрізнялись від таких, що спостерігались в групі інтактних мишей. Варто зазначити, що такий функціональний стан дослідних тварин в умовах гострого токсикологічного експерименту тривав весь період спостереження (14 діб).

Отже, основною клінічною ознакою перебігу токсичного процесу у тварин на тлі застосування досліджуваної сполуки є депримуєча дія на ЦНС, що характерно майже для всіх існуючих засобів, що чинять антигіпоксичну активність.

Величину середньосмертельної дози  $\text{LD}_{50}$  та її довірчих границь, як основного параметра гострої токсичності бензотриазолію  $\mu$ -гідроксо- $\mu$ -гідроксіетандифосфонатогерманату(IV) проводили за умов експерименту що вивчається за експрес-методом (по В.Б. Прозоровському) [12] у повній відповідності до методичних рекомендацій до клінічного дослідження лікарських засобів [11]. Отримані при цьому дані наведені в таблиці 1.

Таблиця 1

Результати токсикометричного дослідження бензотриазолію  $\mu$ -гідроксо- $\mu$ -гідроксіетандифосфонатогерманату(IV) в умовах внутрішньочеревного введення мишам за експрес-методом [12]

|                | Доза сполуки, мг/кг |     |     |     |     |     |
|----------------|---------------------|-----|-----|-----|-----|-----|
|                | 200                 | 250 | 316 | 398 | 500 | 631 |
| Загинуло мишей | 0                   | 0   | 0   | 2   | 2   | 2   |

Із представлених даних видно, що загибель мишей реєструється в діапазоні доз  $398\text{--}631\text{ мг/кг}$ . Аналіз отриманих результатів токсикометричного експерименту із залученням експрес-методу запропонованого В.Б. Прозоровським [12] показує, що величина  $\text{LD}_{50}$  становить  $355 (310\div 400)\text{ мг/кг}$ . Оцінюючи даний токсикометричний параметр, за класифікацією токсичності отрут при парентеральних

способах введення, яка запропонована К.К. Сидоровим [13] можна дійти висновку, що сполука бензотриазолій  $\mu$ -гідроксо- $\mu$ -гідроксіетандифосфонатогерманату(IV) відноситься до IV класу небезпеки, а саме: "малотоксичні речовини".

Таким чином, на підставі результатів окремої серії токсикологічних дослідів з визначення токсикометричних параметрів та даних про реєстрацію динаміки змін клініки токсичного процесу, викликаного парентеральним потраплянням бензотриазолію  $\mu$ -гідроксо- $\mu$ -гідроксіетандифосфонатогерманату(IV) в організм тварин можна зробити експериментально обґрунтований висновок, згідно з яким ця сполука є безпечною в токсикологічному відношенні.

Приклад 2. Дослідження протигіпоксичної ефективності бензотриазолію  $\mu$ -гідроксо- $\mu$ -гідроксіетандифосфонатогерманату(IV) у тварин на моделі гострої форми гіпоксичного синдрому, що виникає в умовах ГЗП.

ГЗП моделювали в експерименті на мишах масою 18-22 г шляхом їх розміщення в окремі скляні камери (гермооб'єми) об'ємом 205 см<sup>3</sup>. З метою створення практично абсолютної герметизації камер їх поміщали у воду, що забезпечувало як герметичність, так і можливість постійного контролю за нею. Сполуку, що досліджувалась вводили внутрішньочеревно. Цей шлях застосування у дрібних лабораторних тварин прирівнюється до внутрішньовенного у людей, що дозволяє максимально приблизити умови надання допомоги постраждалим в реальних екстремальних ситуаціях. Сполуку вводили у вигляді 1 % водного розчину в дозі 100 мг/кг за 20 хвилин до початку знаходження мишей в термокамерах. Як еталонний (референтний) препарат використовували відомий лікарський засіб з клінічно доведеною протигіпоксичною активністю - Армадін, який вводили аналогічним шляхом (внутрішньочеревно) в дозі 100 мг/кг. Мишам контрольної групи (гіпоксія без лікування) також внутрішньочеревно вводили еквівалентний об'єм ізотонічного (0,9 %) розчину хлориду натрію.

При порівняльному експериментальному дослідженні протигіпоксичної активності за умов гострої форми ГЗП реєстрували в динаміці перебіг основних клінічних проявів гіпоксичного стану дослідних тварин (ГЗП + сполука) у порівнянні з контролем (ГЗП + Армадін), а також тривалість життя мишей в гермооб'ємах. Порівняльну оцінку протигіпоксичної ефективності сполуки, що заявляється та референтного препарату (Армадін) проводили у повній відповідності до чинних інструктивно-методичних документів [14] шляхом визначення терміну життя в гермокамері (Т), коефіцієнта протигіпоксичного захисту (К<sub>з</sub>) та відносного показника збільшення часу життя тварин (П), який розраховували за наступними формулами:

$$K_z = \frac{T_d}{T_k}, \quad P = \frac{T_d - T_k}{T_k} \times 100\%$$

де Т<sub>д</sub> - тривалість (хв) життя дослідних мишей в гермокамері;

Т<sub>к</sub> - тривалість (хв) життя контрольних мишей в гермокамері.

Порівняльний аналіз отриманих в експерименті даних, що наведені в табл. 2 свідчить, що практично за всіма клінічними ознаками перебігу гіпоксії в групі тварин, яким вводили бензотриазолію  $\mu$ -гідроксо- $\mu$ -гідроксіетандифосфонатогерманат(IV) реєструється перевага над контрольною та референтною групами.

Таблиця 2

Динаміка (хв) перебігу основних симптомів і токсичного стану дослідних мишей в умовах ГЗП у порівнянні з контрольною та референтною групами (n=8)

| Клінічні ознаки при гіпоксії | Контрольна група (ГЗП) | Дослідна група (ГЗП +сполука, що заявляється) | Група порівняння (ГЗП+Армадін) |
|------------------------------|------------------------|-----------------------------------------------|--------------------------------|
| Грумінг                      | 1-5                    | 3-10                                          | 1,5-5                          |
| Прискорене дихання           | 7-20                   | 10-39                                         | 7-23                           |
| Збудження                    | 5-18                   | —                                             | 7-20                           |
| Атаксія                      | —                      | —                                             | 23-26                          |
| Диспное                      | 20-22                  | —                                             | —                              |
| Загибель                     | 20-30                  | 35 <sup>^</sup> 8                             | 24-38                          |

На основі отриманих даних є підстави стверджувати про наявність у сполуки, що заявляється протигіпоксичних властивостей, які реалізуються за умов ГЗП.

Результати визначення параметрів, що характеризують протигіпоксичний потенціал бензотриазолію  $\mu$ -гідроксо- $\mu$ -гідроксіетандифосфо-натогерманату(IV) за умов експерименту, що вивчаються, представлені в табл. 3.

Таблиця 3

Протигіпоксична активність бензотриазолію  $\mu$ -гідроксо- $\mu$ -гідроксіетандифосфонатогерманату(IV) у порівнянні з референтним (еталонним) препаратом Армадін за умов форми гіпоксії, що моделюється - ГЗП (n=8)

| Препарат                    | Показники протигіпоксичної дії |                    |                   |
|-----------------------------|--------------------------------|--------------------|-------------------|
|                             | Т, хв                          | П, %               | К <sub>3</sub>    |
| Контроль (ГЗП)              | 27,00 $\pm$ 1,25               | -                  | -                 |
| Референтний засіб (Армадін) | 31,55 $\pm$ 1,49*              | 16,98 $\pm$ 1,75   | 1,17 $\pm$ 0,02   |
| Сполука, що заявляється     | *43,09 $\pm$ 1,87**            | 59,94 $\pm$ 2,47** | 1,60 $\pm$ 0,02** |

Примітка:

\* -  $p < 0,05$  в порівнянні з показниками тварин контрольної групи;

\*\* -  $p < 0,05$  в порівнянні з показниками тварин референтної групи

Порівняльний аналіз отриманих в експерименті даних, що представлені в табл. 3 переконливо свідчать, що бензотриазолію  $\mu$ -гідроксо- $\mu$ -гідроксіетандифосфонатогерманат(IV) за умов його застосування при ГЗП за показниками, які вивчали реалізує значно більший достовірно значимий протигіпоксичний потенціал, аніж референтний препарат - Армадін.

Отримані експериментальні дані статистично значимої переваги сполуки, що заявляється у порівнянні з еталоном (Армадін) дозволяють дійти висновку про фармакологічну перспективність практичного використання бензотриазолію  $\mu$ -гідроксо- $\mu$ -гідроксіетандифосфонатогерманату(IV) який має високу протигіпоксичну активність та низьку токсичність (IV клас небезпеки).

Джерела інформації:

1. Campello A., Rodrigues R., Alves F., Miranda K., Brum S., Mdala I., Siqueira J., Rôças I. Enhancing the Intracanal Antibacterial Effects of Sodium Hypochlorite with Etidronic Acid or Citric Acid. J Endodontics. 2022. 48(9): 1161-1168. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2022.06.006>.

2. Bajpe S., Shetty C., Shetty A., Kaur G., Saji S.A., Prabha C. Scanning electron microscopy evaluation of smear layer removal using ethylenediaminetetraacetic acid, etidronic acid, and chitosan nanoparticle solution as root canal irrigants. Endodontology. 2023. 35(1): 48-53. [https://doi.org/10.4103/endo.endo\\_126\\_22](https://doi.org/10.4103/endo.endo_126_22).

3. Supraja A., Arali V., Rapala H., Vemagiri C., Kallakuri M., Kumar G. Evaluation of Antimicrobial Efficacy of Etidronic Acid against Enterococcus faecalis in Primary Teeth: An In Vivo Study. Intern J Clinical Pediatric Dentistry. 2024. 17(4): 433-436. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10005-2834>

4. Марцинко О.Е., Сейфулліна І.Й. Дизайн і синтез молекулярних комплексів та комплексонатів германію(IV) з широким спектром фармакологічної дії. Одеса: "ОНУ імені І.І. Мечникова", 2018. 144 с.

5. Martsynko O., Seifullina I., Finik O., Tsymbaliuk K. Structure features and pharmacological properties of Germanium(IV) complexes with 1-hydroxyethane-1,1-diphosphonic acid. Ukr. Chem. J. 2024. 90(9): 19-30. <https://doi.org/10.33609/2708-129X.90.9.2024.19-30>

6. Patil D., Amrutkar S. Novel Benzotriazole acetamide derivatives as Benzo-Fused Five-Membered Nitrogen-Containing Heterocycle- Insilico Screening, Molecular Docking, and Synthesis. Letters in Drug Design & Discovery. 2022. 19(4): 337-349. <https://doi.org/10.2174/1570180818666211007110509>

7. Mali D., Amrutkar S. Virtual Screening, ADMET Analysis, and Synthesis of 2-(1H-benzotriazol-1-yl) N-substituted Acetohydrazide that binds to the Glycoprotein B of Herpes Simplex Virus-I (HSV-I). Anti-Infective Agents. 2023. 21(5): e170723218776. <https://doi.org/10.2174/2211352521666230717111247>

8. Воронина Т.А., Иванова Е.А. Комбинированное применение мексидола с известными лекарственными средствами. Журнал неврологии и психиатрии. 2019; 4: 115-124.

9. Москаленко С.В., Шахматов И.И., Вдовин В.М., Блажко А.А. Влияние гипоксической гипоксии и курсового приема мексидола на реакцию системы гемостаза при однократных физических нагрузках разной продолжительности. Бюллетень медицинской науки. 2021; 2(22): 99-104.

10. Чуканова Е.И., Чуканова А.С., Родионова Д.М. Гипоксия и оксидантный стресс при недостаточности мозгового кровообращения и эффективные пути их коррекции. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2022; 122(8):35-40.

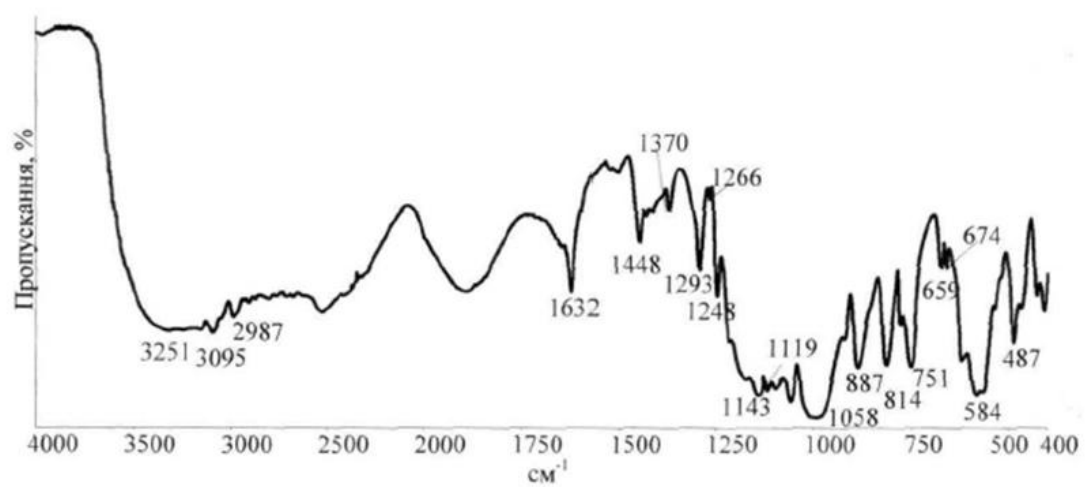
11. Доклинические исследования лекарственных средств метод.реком. / под ред. член-кор. АМН Украины А.В. Стефанова. К.: Авиценна, 2002. 567 с.

12. Прозоровский В.Б. Табличный экспресс-метод определения средних эффективных мер воздействия на биологические объекты / Прозоровский В.Б. // Токсикологический вестник. - 1998. - № 1. - С. 28-32.

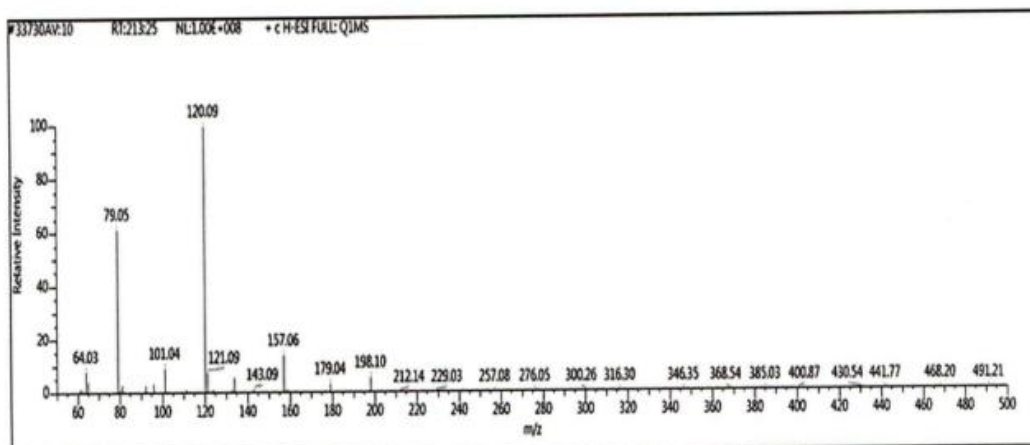
13. Сидоров К.К. О классификации токсичности ядов при парентеральных способах введения / К.К. Сидоров // Токсикология новых пром. хим. в-в. - М., 1973. - Вып. 13. - С. 47-60.

14. Пошук та експериментальне вивчення потенційних протигіпоксичних засобів: Методичні рекомендації / В.Д. Лук'янчук, Л.В. Савченкова, О.Д. Немятих, В.М. Радіонов - К.: ДФЦ МОЗ України,

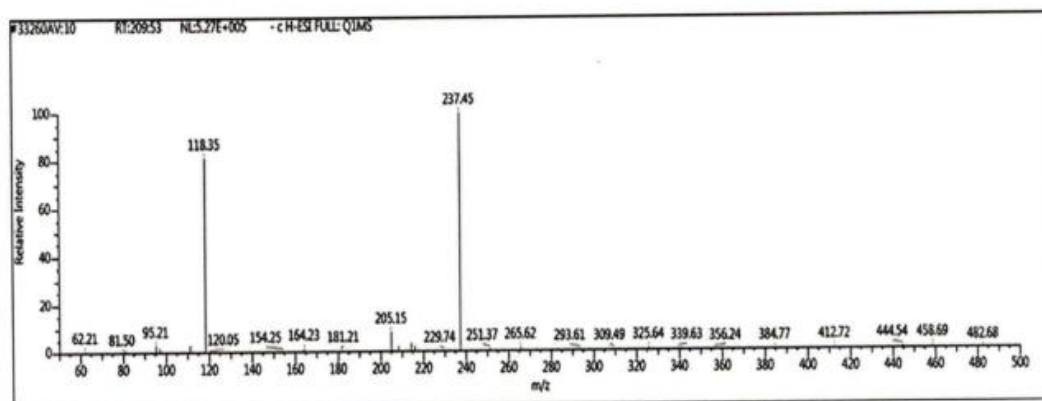
2002. - 27 с



Фиг. 1



a)



б)

Фиг.2