Міністерство охорони здоров’я України

ВІННИЦЬКИЙ Національний МЕДИЧНИЙ університет

імені м.і. пИРОГОВА

**РЕФЕРАТ НА ТЕМУ:**

РОЗРОБКА ТА СТВОРЕННЯ НОВОГО ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ НА ОСНОВІ ПОХІДНОГО АДАМАНТАНУ ДЛЯ ТЕРАПІЇ ГОСТРОЇ ІШЕМІЇ ГОЛОВНОГО МОЗКУ ТА СЕРЦЯ

**Ходаківський Олексій Анатолійович** – доктор медичних наук, завідувач Навчально-науково-дослідної лабораторії з доклінічної оцінки лікарських засобів та біологічно-активних речовин «Фармадар», професор кафедри фармакології Вінницького національного медичного університету імені м.і. пирогова

Вінниця 2017

*Метою роботи* є експериментальне обґрунтування можливості підвищення ефективності первинної церебро- і кардіопротекції при гострій ішемії головного мозку та міокарда шляхом доклінічної оцінки цих видів фармакологічної активності у 1,0 % ампульного розчину, що в якості діючої речовини містить 1-адамантилетилокси-3-морфоліно-2-пропанолу гідрохлорид **(умовна назва ЮК-1, адемол)**, якому одночасно притаманна NMDA-модулювальна та неселективна β-адреноблокуюча дії, а також встановити додаткові внутрішньоклітинні механізми цитопротективних ефектів нового лікарського засобу

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити такі ***задачі:***

1. Провести скринінг церебро- та кардіопротекторної активності 1,0 % ампульного розчину, який в якості діючої речовини містить 1-адамантилетилокси-3-морфоліно-2-пропанолу гідрохлорид (умовна назва ЮК-1, адемол) для подальшого дослідження його органопротекторних властивостей.
2. В умовах ішемії головного мозку двох видів тварин із різними анатомо-фізіологічними особливостями мозкового кровообігу (монгольські піщанки, щури) дослідити вплив адемолу на динаміку показника летальності (виживаності).
3. Охарактеризувати вплив 1-адамантилетилокси-3-морфоліно-2-пропанолу гідрохлориду (адемолу) за критерієм впливу на функціональну активність NMDA-рецепторів ізольованих нейронів гіппокампу.
4. Визначити вплив адемолу на мозковий кровообіг, неврологічний статус та стан пам’яті у тварин з гострим порушенням мозкового кровобігу.
5. Дослідити вплив адемолу на гістоструктуру головного мозку в умовах гострої церебральної ішемії за динамікою мікроморфометричних показників нейронів сомато-сенсорної кори.
6. З’ясувати біохімічні та клітинні механізми церебропротекторної дії адемолу за критеріями впливу на енергетичний метаболізм, оксидантно-антиоксидантний та кислотно-лужний баланс, ендотеліальну дисфункцію.
7. Вивчити кардіопротекторні властивості адемолу на моделі пітуїтрин-ізадринового інфаркту міокарда за критеріями стану енергетичного метаболізму, оксидативного (нітрозуючого) стресу та морфологічного стану серцевого м’язу.
8. Оцінити вплив адемолу на інтенсивність апоптозу нейронів і міокардіоцитів за критеріями експресії генів раннього реагування та фрагментації ядерної ДНК.
9. Проаналізувати нові аспекти механізмів захисного впливу адемолу на головний мозок та міокард, а також експериментально обґрунтувати перспективність її застосування як церебро- та кардіопротекторного засобу для проведення клінічних досліджень.

***Наукова новизна отриманих результатів.*** *Вперше* з використанням єдиного комплексного підходу у дослідах іn vivo та in vitro була протестовано сполука під шифром сполука ЮК-1 (1-адамантилетилокси-3-морфоліно-2-пропанолу гідрохлорид), якастала основою для створення нового лікарського засобу з церебро- та кардіопротекторними властивостями (адемол), яка виявляє якості модулятора NMDA-рецепторів і має найбільш виражені, порівняно із вітчизняними та закордонними референсними препаратами аналогічної спрямованності, нейропротективні і кардіопротективні властивості. *Вперше* встановлено широкий спектр нейро- і кардіопротективної дії адемолу на різних рівнях (від молекулярних і морфологічних змін в нейронах та кардіоміоцитах до формування поведінкових і неврологічних функцій). *Вперше* виявлені молекулярно-біохімічні каскадні механізми, за допомогою яких реалізується його захисна дія на ішемізований головний мозок та міокард. *Вперше* встановлено, що курсове лікувальне введення адемолу в умовах гострого порушення мозкового кровотоку та інфаркту міокарда, як і цитиколіну, мексидолу та корвітину, супроводжується відновлювальним впливом на енергетичні процеси, показники оксидантно-антиоксидантного балансу, окисної модифікації білків, кислотно-лужної рівноваги, обміну монооксиду азоту та цитоархітектоніку соматосесорної кори головного мозку та міокарда. За зазначеними властивостями адемол не поступається або перевершує референс-препарати. *Вперше* встановлено, що адемолу в умовно-ефективних дозах притаманна стимулювальна дія на кровопостачання каротидного та вінцевого басейнів головного мозку і міокарда без наявного негативного впливу на серцевий викид та центральну гемодинаміку. Вперше доведено, що покращання морфологічних показників сомато-сенсорної кори головного мозку та міокарда корелює із зменшенням активності раннього маркера ушкодження мембран нейронів нейронспецифічної енолази та пригніченням процесів нейро- та кардіоапоптозу. Наукову новизну підтверджено 2 патентами України, які пройшли кваліфікаційну експертизу, та 2 патентами України на корисну модель.

***Практичне значення одержаних результатів.*** Результати роботи експериментально обґрунтовують доцільність створення та клінічного випробування лікарського препарату на основі 1-адамантилетилокси-3-морфоліно-2-пропанолу гідрохлориду (ЮК-1, адемол) в ін’єкційній формі для лікування гострого порушення мозкового кровообігу (ГПМК) та інфаркту міокарда (ІМ). Наявні цитопротекторні властивості адемолу в умовах гострої церебральної та кардіальної ішемії є головними, оскільки, враховуючи можливість парентерального введення та наявність впливу на первинні патогенетичні ланки ішемічного каскаду, є всі підстави для його можливого призначення хворим у ранні строки судинної катастрофи. Отримані в дисертаційній роботі дані значно розширюють уявлення про механізми нейропротекторної і кардіопротекторної дії модуляторів NMDA-рецепторів та дадуть можливість проводити цілеспрямований синтез сполук вказаного ряду із зазначеною дією. За матеріалами роботи *видано* два інформаційних листа про нововведення в системі охорони здоров’я № 465-2012 та № 3-2013. Результати проведеного дослідження ***впроваджено*** у навчальний та науковий процес кафедр фармакології і біологічної та загальної хімії ВНМУ імені М.І. Пирогова, кафедри фармакології Буковинського державного медичного університету, кафедри фармакології Національного фармацевтичного університету, кафедри експериментальної та клінічної фармакології з клінічною імунологією та алергологією ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія».

**Здійснено впровадження адемолу у виробництво ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця» як лікарського засобу з церебро- та кардіопротекторними властивостями (наказ по ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця» № 1/2164 від 23.09.2013 р.).**

***Економічний ефект від впровадження*** – створено новий, вітчизняний більш ефективний церебро- та кардіопротекторний засіб (адемол) конкурентоспроможний із вітчизняними та закордонними цитопротекторами, що дозволить знизти показники летальності та інвалідизації хворих з ішемічним інсультом і інфарктом міокарда, покращуючи якість їх життя та його тривалість.

***Особистий внесок автора розробки.*** Автором самостійно проведено літературний і патентний пошуки за темою дисертаційної роботи, опановано методи і виконано експериментальну програму дослідження, здійснено статистичну обробку отриманих результатів, самостійно сформульовано мету й задачі, основні наукові положення та висновки, написано дтекст роботи. У працях, опублікованих у співавторстві, внесок д.мед.н., проф. Ходаківського О.А. є визначальним.

***Апробація результатів*** дослідження відбулася на І науковій конференції молодих вчених з міжнародною участю (Вінниця, 2010); VІІ Національному з’їзді фармацевтів України (Харків, 2010); VІ Українській науково-практичній конференції з міжнародною участю з клінічної фармакології, присвяченій 90-річчю проф. О.О. Столярчука «Клінічна та експериментальна фармакологія метаболічних коректорів, органопротекція, доказова медицина» (Вінниця, 2010); Всеукраїнській науково-практичній конференції «Церебральная недостаточность: морфогенез, нейропротекция и интенсивная терапия» (Запоріжжя, 2011); ІV Національному з’їзді фармакологів України (Київ, 2011); Всеросійській науково-практичній конференції з міжнародною участю «90 років відділу нейрофармакології ім. С.В. Анічкова» (Санкт-Петербург, 2013).

***Кількість публікацій.*** За темою дослідження загалои опубліковано **33 роботи**, в т.ч., **16 статей** у фахових наукових виданнях, рекомендованих МОН України (з яких **2** в наукометричних індекс-цитованих виданнях, що входять до бази **Scopus**), **4 статті** – у зарубіжних виданнях. Згідно бази даних Google Shcolar загальна **кількість посилань – складає 115, h-індекс (за роботою) = 6, i10-індекс = 3**. Новизну та конкурентоспроможність технічних рішень захищено **2 патентами** України, які пройшли кваліфікаційну експертизу (патент на винахід), **2 патентами** України на корисну модель, видано **2 інформаційні листи** МОЗ України та 6 тез доповідей на міжнародних конференціях, з’їздах та конгресах. За даною тематикою захищена **одна дисертація** на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук

*Матеріали та методи досліджень.*Досліджували промисловий зразок 1,0 % ампульного розчину, який в якості діючої речовини містить 1-адамантилетилокси-3-морфоліно-2-пропанолу гідрохлорид **–** **адемол(умовна робоч назва «сполука ЮК-1,)** виробництва ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця» як лікарського засобу з церебро- та кардіопротекторними властивостями (рис).



Рис. 1-адамантилетилокси-3-морфоліно-2-пропанолу гідрохлорид **–** **адемол (умовна робоча назва сполука ЮК-1).**

*Характеристика та оцінка механізмів церебропротекторної дії сполуки ЮК-1 (адемол).* Дослідження впливу ЮК-1 на активовані струми NMDA рецепторів ізольованих клітин пірамідних нейронів гіпокампу показало, що досліджувана сполука завдяки його здатності ініціювати перехід активованого NMDA каналу в блоковану форму й назад, забезпечує зростання середньої тривалості пачок імпульсів, що дозволяє розглядати адемол скоріше як потенціатор, ніж блокатор канальних ансамблів із швидкою блокадою/деблокадоюNMDA-рецепторів. Такий модулювальний вплив адемолу на NMDA-рецептори може забезпечувати нормальне функціонування неушкодженої нервової тканини та нейронів зони пенумбри, селективно знижуючи надлишкову активацію NMDA-рецепторів.Церебропротекторна дія адемолу певною мірою пов’язана з наявністю у нього стимулювального впливу на кровопостачання головного мозку. Інтегративними показниками, що дозволяють оцінити якість захисного впливу потенційного нейропротектора на ішемізований головний мозок є, поряд із зменшенням летальності, швидка ліквідація неврологічного дефіциту та відновлення когнітивно-мнестичних функцій, що і мало місце на тлі застосування адемолу. Збільшення виживаності та регрес неврологічного дефіциту в цих умовах при терапії адемолом може бути пов'язаний з гальмуванням зазначених процесів. Так, на тлі введення похідного адамантану вміст аденозинтрифосфорної кислоти (АТФ) та пірувату в головному мозку був вище відносно цих показників у групі контрольної патології (КП) на 62,1 та 240,0 %, лактату – нижче на 68,6 %, а рівень аденозинмонофосфорної кислоти знизився на 50,0 % (р<0,05). При цьому, за спроможністю відновлювати вміст АТФ, лактату, малату й пірувату, адемол вірогідно перевершував цитиколін у середньому відповідно на 14,1, 30,2, 30,0 та 47,8 %. Отже, лікувальне курсове введення адемолу щурам із ГПМК сприяло відновленню порушених енергетичних процесів та усувало накопичення лактату як складову метаболічного ацидозу, що є однією з ланок механізму церебропротекторної дії досліджуваної сполуки. Курсове лікувальне (впродовж усього гострого періоду) введення щурам із ГПМК адемолу, як і цитиколіну зменшувало активацію перекисного окиснення ліпідів та окисної модифікації білків у тканинах головного мозку. Так, вміст дієнових конꞌюгатів був нижче відносно такого у групі щурів контрольної патології у середньому відповідно на 54,9 та 31,0 %, триєнкетонів – на 68,5 та 65,3 %, малонового діальдегіду (МДА) – на 68,5 та 53,1 %, альдегідфенілгідразонів – на 42,5 та 24,4 %, та карбоксилфенілгідразонів – на 47,9 та 41,0 %. Відзначено також позитивний вплив терапії досліджуваними речовинами на стан антиоксидантних ферментів. На тлі похідного адамантану та цитиколіну активність супероксиддисмутази в структурах головного мозку біла вірогідно вищою ніж у тварин групи КП у середньому відповідно на 152,2 та 114,8 %, каталази на 75,9 та 27,4 % та глутатіонпероксидази на 44,1 та 29,5 %. При цьому за величиною антирадикальної активності та здатністю зберігати пул ферментів антиоксидантного захисту адемол вірогідно (р<0,05) перевершував референс-препарат. Отже, в механізмі церебропротекторного впливу адемолу беруть участь його антиоксидантні властивості. Вже у гострому періоді ГПМК (4-та доба) адемол виявляє модулювальний вплив на експресію в головному мозку генів раннього реагування. Цей факт може вказувати на гальмування експансії зони тотальної ішемії за рахунок «переключення» некротичного типу смерті нейронів на більш сприятливий апоптотичний, що дозволяє зберегти цитоархітектоніку тканини.

*Вивчення механізмів кардіопротекторної дії похідного адамантану сполуки ЮК-1 (адемолу) на моделі пітуїтрин-ізадринового інфаркту міокарда.* Фармакотерапія адемолом, так само як і корвітином, стримувала розвиток оксидативного стресу в міокарді – рівень МДА та карбонільних груп на тлі похідного адамантану був вірогідно нижче відносно показників групи КП в середньому відповідно на 30,2 та 22,3 %, а при застосуванні корвітину – на 26,0 та 15,0 %. Спроможність адемолу перешкоджати розвитку оксидативного стресу є одним із механізмів його кардіопротекторної дії в умовах ІМ. В умовах модельного ІМ під впливом адемолу виникає вірогідний (р<0,05) від’ємний зв’язок між вмістом нітротирозину (НТЗ) та активністю NOS (r= –0,70). Біохімічний сенс подібної кореляції, зокрема, свідчить, що адемол ліпше за референс-препарат гальмує розвиток у серці нітрозативного стресу. Модулювальний вплив адемолу на функціонування системи NO при модельному ІМ є одним із механізмів його захисного впливу на ішемізований міокард. Разом з цим на тлі референс-препарату корвітину достовірна кореляція в парі НТЗ/NOS не відмічалась. Доведено, що адемол забезпечував гальмування апоптозу та збереження морфофункціональної активності кардіоміоцитів перифокальної зони в тих ділянках міокарда, де відбулось відновлення кровопостачання. Апоптозмодулювальна властивість адемолу в умовах модельного ІМ є однією із провідних ланок його цитопротекторної дії. Таким чином, сполука ЮК-1 має потужні церебро- та кардіопротекторні властивості в умовах модельного ішемічного інсульту та інфаркту міокарда, що їх пов’язано з низкою клітинних та мембранних механізмів (модулювальним впливом на активність NMDA-рецепторів, коригувальною дією на формування енергодефіциту, метаболічного ацидозу, оксидативного стресу та обмін монооксиду азоту в нейронах та кардіоміоцитах), а також із покращанням церебральної, вінцевої та системної гемодинаміки при гострій церебральній та міокардіальній ішемії. Результати роботи експериментально обґрунтовують доцільність клінічного випробування лікарського препарату (фармацевтичної композиції) на основі 1-адамантилетилокси-3-морфоліно-2-пропанолу гідрохлориду в ін’єкційній формі для лікування ГПМК та ІМ.

**ВИСНОВКИ**

У роботі наведене теоретичне узагальнення вирішення актуальної наукової проблеми фармакології, що виявляється у підвищенні ефективності фармакотерапії порушень мозкового кровообігу та інфаркту міокарда шляхом застосування модулятора активності NMDA-рецепторів 1-адамантилетилокси-3-морфоліно-2-пропанол гідрохлориду (ЮК-1 – адемол), який, завдяки коригувальній дії на формування глутаматної ексайтотоксичності та впливу на ключові внутрішньоклітинні ланки патобіохімічного каскаду в нейронах та кардіоміоцитах, включаючи апоптотичні програми, сприяє реалізації засад первинної церебро- та кардіопротекції.

1. Фармацевтична композиція 1,0 % розчину, яка містить у своєму складі в якості діючої речовини 1-адамантилетилокси-3-морфоліно-2-пропанол гідрохлорид (сполука ЮК-1 – адемол), яку піддавали скринінгу на церебро- та кардіопротекторні властивості, збільшує виживаність на моделі білатеральної каротидної оклюзії у щурів та виявляє кардіопротекторну дію на моделях гострої адреналінової кардіопатії і діатермокоануляційного некрозу міокарда. Максимальний церебро- та кардіопротекторний ефект адемолу забезпечує умовно ефективна доза 2 та 10 мг/кг внутрішньоочеревинно.
2. У монгольських піщанок із моделлю гострої церебральної ішемії за курсового лікувального введення сполука ЮК-1 (адемол) умовно ефективною дозою 2 мг/кг подібно до цитиколіну (250 мг/кг) створює стовідсотковий захист головного мозку гербел в умовах гострого порушення мозкового кровообігу увпродовж перших 8 год. За спроможністю підвищувати виживаність щурів з БКО впродовж 96 год спостереженя ЮК-1 (адемол) переважає мексидол (100 мг/кг в/о), цитиколін (250 мг/кг в/о), актовегін (16 мг/кг в/о) та пірацетам (400 мг/кг в/о).
3. Сполука ЮК-1 (адемол) має властивості активатора NMDA-рецепторно-іонофорного комплексу пірамідних нейронів гіпокампа із швидкою блокадою/деблокадою NMDA-рецепторів, що робить ЮК-1 сполукою-лідером за церебропротекторною дією. демол (2 мг/кг) покращує кровообіг в каротидному басейні на рівні вінпоцетину (5 мг/кг) не тільки в умовах наркозу, а й при гострому порушенні мозкового кровообігу. Експериментальна курсова терапія щурів адемолом умовно ефективною дозою 2 мг/кг ефективніше за цитиколін (250 мг/кг) зменшує виразність неврологічних порушень, що супроводжується покращанням мнестичних функцій у тварин із гострим порушенням мозкового кровообігу на 21-шу добу.
4. Лікувальне введення ЮК-1 зменшує нейродеструктивні процеси в ішемізованому головного мозку, що доводиться вірогідним зниженням на 4-ту добу ішемії активності нейронспецифічної енолази в крові відносно групи контрольної патології та тварин, лікованих мексидолом, у середньому відповідно в 2,2 та 1,7 рази (р<0,05).
5. Терапія адемолом щурів з модельним ішемічним інсультом краще цитиколіну протидіє зменшенню у сомато-сенсорній корі головного мозку щурів на 4-ту добу гострого порушення мозкового кровообігу площі тіл нейронів та вмісту в них нуклеїнових кислот у середньому на 7,3 та 13,4 %, переважаючи референс-препарат цитиколін за здатністю зменшувати щільність деструктивно-змінених нейронів у 1,14 рази.
6. Біохімічні складові механізму церебропротекторної дії сполуки ЮК-1 (адемолу) при гострій церебральній ішемії характеризуються відновленням енергопостачання головного мозку (збільшення вмісту АТФ, малату та пірувату), зменшенням вмісту лактату та усуненням декомпенсованого метаболічного ацидозу (нормалізація рН крові, що відтікає від мозку, та інших показників кислотно-лужної рівноваги), коригувальним впливом на активність NOS та вміст стабільних метаболітів монооксиду азоту, зниженням інтенсивності пероксидного окиснення ліпідів і окисної модифікації білків, активацією ферментативної ланки антиоксидантного захисту мозку (супероксиддисмутаза, каталаза, глутатіонпероксидаза). За цими властивостями адемол перевершує цитиколін та мексидол (р<0,05).
7. Сполука ЮК-1 (адемол) покращує кровопостачання міокарда без негативного впливу на серцевий викид та центральну гемодинаміку. В умовах пітуїтрин-ізадринового інфаркту міокарда лікувальне введення адемолу, як і референс-препарату корвітину, вірогідно сприяє зменшенню амплітуди сегменту ST, збереженню щільності ядер, нормалізації їх площі та підвищенню вмісту в них нуклеїнових кислот. За цими показниками адемол вірогідно (р<0,05) переважає корвітин у середньому відповідно на 15,5, 15,1, 21,8 та 14,3 %.
8. Біохімічні складові механізму кардіопротекторної дії сполуки ЮК-1 (адемолу) при інфаркті міокарда характеризуються відновленням енергопостачання міокарда (збільшення вмісту АТФ, малату та пірувату), зменшенням вмісту лактату, модулювальним впливом на обмін мооксиду азота, зниженням інтенсивності пероксидного окиснення ліпідів і окисної модифікації білків, активацією ферментативної ланки антиоксидантного захисту мозку (супероксиддисмутаза, каталаза, глутатіонпероксидаза). За зазначеними властивостями адемол не поступається або перевершує корвітин.
9. В умовах гострого порушення мозкового кровообігу та інфаркту міокарда адемол чинить модувальний вплив на експресію в серці та головному мозку генів раннього реагування c-fos та bcl-2, що гальмує експансію ділянки тотальної ішемії, «переключаючи» некротичний тип смерті нейронів та кардіоміоцитів на більш сприятливий апоптотичний, що дозволяє зберегти цитоархітектоніку тканини. У постреперфузійному періоді гострої церебральної ішемії адемол вірогідно краще за цитиколін (у середньому на 14,5 %, р<0,05) зменшує інтенсивність фрагментації ДНК (маркеру нейроапоптозу) в ядрах кортикальних нейронів, що свідчить про антиапоптотичні властивості досліджуваної сполуки.
10. Комплексний механізм церебро- та кардіопротекторної дії фармацевтичної композиції 1,0 % розчину, яка містить у своєму складі в якості діючої речовини 1-адамантилетилокси-3-морфоліно-2-пропанол гідрохлорид (сполука ЮК-1 – адемол) в умовах гострого порушення мозкового кровообігу та інфаркту міокарда пов'язаний з модулювальним впливом на активність NMDA-рецепторів, стимуляцією кровопостачання головного мозку та серця, усуненням енергодефіциту, метаболічного ацидозу, оксидативного ушкодження нейронів та кардіоміоцитів, коригувальним впливом на обмін монооксиду азоту, збереженням цитоархітектоніки обох органів, у тому числі, за рахунок зменшення апоптозу.
11. Зважаючи на отримані фармакодинамічні дані стосовно безпечності (адемол є малотоксичною речовиною, його DL50 cтановить 320 мг/кг внутрышньоочеревинно), церебро- та кардіопротекторної дії фармацевтичної композиції 1,0 % розчину, яка містить у своєму складі в якості діючої речовини 1-адамантилетилокси-3-морфоліно-2-пропанол гідрохлорид (сполука ЮК-1 – адемол), її можна рекомендувати для проведення повномаштабних клінічних досліджень ефективносты при інсульті та інфаркті міокарда

**СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДОСЛІДЖЕННЯ**

1. Ходаківський О. А. Скринінг церебропротекторного ефекту серед нових похідних адамантану в умовах експериментальної ішемії головного мозку / О. А. Ходаківський, Г. І. Степанюк, Ю. В. Короткий, М. О. Лозинський // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2010. – № 3(16). – С. 8-11.
2. Ходаківський О. А. Оцінка захисної дії на міокард нових похідних адамантану в умовах експериментального кардіогенного шоку / О. А. Ходаківський // Вісник морфології. – 2010. – Т. 16, № 3. – С. 564-568.
3. Ходаківський О. А. Оцінка впливу похідного адамантану (сполуки ЮК-1) на церебральну гемодинаміку в умовах наркозу та гострої церебральної ішемії / О. А. Ходаківський // Патологія. – 2010. – Т. 7, № 2. – С. 35-37.
4. Ходаківський О. А. Вплив курсової експериментальної терапії адемолом (сполукою ЮК-1) на динаміку показників кислотно-лужної рівноваги в ішемізованому головному мозку / О. А. Ходаківський // Вісник морфології. – 2010. – Т. 16, № 4. – С. 787-790.
5. Ходаківський О. А. Оцінка впливу експериментальної терапії адемолом на інтенсивність перебігу деструктивних змін в мембранах нейронів у монгольських піщанок в умовах гострої церебральної ішемії / О. А. Ходаківський // Вісник морфології. – 2011. – Т. 17, № 1 – С. 62-65.
6. Ходаківський О. А. Експериментальне дослідження впливу адемолу (сполуки ЮК-1) на коронарну та системну гемодинаміку в умовах наркозу / О. А. Ходаківський // Biomedical and biosocial anthropology. – 2011. – № 16. – С. 7-9.
7. Ходаківський О. А. Порівняльна оцінка впливу похідних адамантану сполук ЮК-1 та ЮК-4 на активність NMDA-рецепторів / О. А. Ходаківський // Клінічна фармація. – 2011. – Т. 15, № 4. – С. 60-63.
8. Ходаківський О. А. Оцінка фармакотерапевтичної ефективності двох похідних адамантану (сполук ЮК-1 та ЮК-4) за динамікою показника летальності на моделі гострого порушення мозкового кровообігу у монгольських піщанок / О. А. Ходаківський, Г. І. Степанюк // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2011. – Т. 15, № 1. – С. 47-50.
9. Шведський В. В. Експериментальне порушення мозкового кровообігу на тлі алоксанового цукрового діабету: характеристика моделі / В. В. Шведський, О. А. Ходаківський // Буковинський медичний вісник. – 2012. – Т. 16, № 1(61). – С. 150-156.
10. Ходаковский А. А. Нейроморфологическая оценка эффективности адемола в остром периоде модельного нарушения мозгового кровообращения / А. А. Ходаковский // Человек и его здоровье. – 2013. – № 1. – С. 32-37.
11. Ходаківський О. А. Вплив адемолу на показники енергетичного обміну в головному мозку щурів із моделлю гострої церебральної ішемії / О. А. Ходаківський // Буковинський медичний вісник. – 2013. – Т. 17, № 2(66). – С. 140-143.
12. Ходаковский А. А. Церебропротекторные свойства 1-адамантилетилокси-3-морфолино-2-пропанола гидрохлорида (адемола) в востановительном периоде экспериментального ишемического инсульта / А. А. Ходаковский // Медицинский вестник Юга России. – 2013. – № 1. – С. 80-85.
13. Ходаківський О. А. Вплив адемолу на стан оксидантно-антиоксидантного балансу в головному мозку щурів із моделлю гострої церебральної ішемії / О. А. Ходаківський // Питання експериментальної та клінічної медицини. – 2013. – Вип. 17, т. 1. – С. 123-127.
14. Ходаковский А. А. Особенности формирования постреперфузионного повреждения нейронов – характеристика модели «ишемия-реперфузия». Новые направления и перспективы развития современной церебропротекторной терапии ишемического инсульта / А. А. Ходаковский, Л. И. Маринич, О. В. Багаури // Врач-аспирант. – 2013. – № 3(58). – С. 69-76.
15. Ходаківський О. А. Дослідження впливу похідного адамантану адемолу на фрагментацію ДНК ядер нейронів лобних часток кори за ішемії-реперфузії головного мозку у щурів / О. А. Ходаківський, І. Л. Черешнюк // Український вісник психоневрології. – 2013. – Т. 21, вип. 1(74). – С. 26-28.
16. Ходаківський О. А. Оцінка антиапоптотичної активності адемолу в умовах експериментального інфаркту міокарда за впливом на експресію генів раннього реагування / О. А. Ходаківський, С. В. Павлов, Н. В. Бухтіярова // Клінічна фармація. – 2013 – Т. 17, № 2. – С. 62-65.
17. Ходаковский А. А. Изучение апоптозмодулирующих свойств адемола в условиях модельного нарушения мозгового кровообращения по его влиянию на экспрессию генов раннего реагирования / А. А. Ходаковский, С. В. Павлов, Н. В. Бухтиярова // Научные ведомости БелГУ. Серия Медицина. Фармация. – 2013. –№ 11(154), Вып. 22. – С. 155-159.
18. Ходаківський О. А. Оцінка протиішемічної дії адемолу за морфометричними змінами в умовах експериментального інфаркту міокарда / О. А. Ходаківський, С. В. Павлов, Н. В. Бухтіярова // Клінічна фармація. – 2013 – Т. 17, № 3. – С. 52-56.
19. Ходаківський О.А. Характеристика протиішемічних та мнемотропних властивостей адемолу при модельному гострому порушенні мозкового кровообігу / О. А. Ходаківський // Фізіологічний журнал. – 2013, Т. 59, № 5. – С. 71-77 ***(база Scopus).***
20. Khodakovskiy O. A. Corrective influence of ademol on metabolism of nitrogen monoxide in the brain of the rats with modeling cerebral ischemia / O. A. Khodakovskiy, A. Y. Khodakovskiy // Буковинський медичний вісник. – 2014. – Т. 18, № 1(69). – С. 134-138.
21. Ходаківський О. А. Вплив адемолу на показники обміну NO в серці щурів із модельним інфарктом міокарда / О. А. Ходаківський, С. В. Павлов, Н. В. Бухтіярова // Український біохімічний журнал. – 2013. – Т. 85, № 3. – С. 80-84 ***(база Scopus).***
22. **Пат. на корисну модель** 51684 Україна, МПК (2009) С07D 295/084 (2006.01). Застосування 1-(адаманти-1-алкокси)-3-діалкіламіно-2-пропанолів як засобів, які мають церебропротекторну активність / Короткий Ю. В., Степанюк Г. І., Ходаківський О. А., Лозинський М. О., Смертенко О. А., Чорноіван Н. Г. ; заявник та патентовласник Інститут органічної хімії НАН України. - № u 201001439 ; заявл. 12.02.2010 ; опубл. 26.07.2010, Бюл. № 14. – 6 с.
23. **Пат. на корисну модель** 59354 Україна, МПК (2011.01) С07D 295/084 (2006.01). Застосування 1-(1-адамантил-1-алкоксі)-3-аміно-2-пропранололів, як засобів, які мають кардіопротекторну активність / Короткий Ю. В., Ходаківський О. А., Степанюк Г. І., Чорноіван Н. Г., Лозинський М. О., Смертенко О. А. ; заявник та патентовласник Інститут органічної хімії НАН України. № u 2010 13028 ; заявл. 02.11.2010. ; опубл. 10.05.2011, Бюл. № 9. – 12 с.
24. **Пат. на винахід** 105475 Україна, МПК (2014.01) С07С 13/615 (2006.01). Фармацевтична композиція 1-адамантилетокси-3-діетиламіно-2-пропанол гідрохлорид або його фармацевтично прийнятних солей для створення лікарських засобів для лікування кардіоваскулярної патології / Загорій Г. В., Ходаківський О. А. ; заявник та патентовласник Загорій Г. В. № 105475 ; заявл. 24.12.2013; опубл. 10.04.2013, Бюл. № 9. – 4 с.
25. **Пат. на винахід** 106032 Україна, МПК (2014.01) С07С 13/615 (2006.01). Фармацевтична композиція 1-адамантилетокси-3-діетиламіно-2-пропанол гідрохлорид або його фармацевтично прийнятних солей для створення лікарських засобів для лікування цереброваскулярної патології патології / Загорій Г. В., Ходаківський О. А. ; заявник та патентовласник Загорій Г. В. ; № 106032; заявл. 24.12.2013; опубл. 10.07.2014, Бюл. № 13. – 4 с.
26. Ходаківський О. А. Перспективи використання нового похідного адамантану як церебропротектора при ішемії головного мозку : інформаційний лист про нововведення в системі охорони здоров’я № 465-2012 / О. А. Ходаківський – К., 2012. – 4 с.
27. Ходаківський О. А. Перспективи використання нового похідного адамантану як кардіопротектора при ішемії серця : інформаційний лист про нововведення в системі охорони здоров’я № 3-2013 / О. А. Ходаківський – К., 2013. – 4 с.
28. Ходаківський О. А. Оцінка кардіопротекторної дії у похідного адамантану (сполуки ЮК-4) на моделі гострої кардіальної ішемії // І Наукова конференція молодих вчених з міжнародною участю, 19-20 травня 2010 р., Вінниця : матеріали. – Вінниця, 2010. – С. 142-143.
29. Кhodakivskiy О. А. Research of the influence of some adamantan derivatives on cerebral hemodynamics of narcotized rats / О. А. Кhodakivskiy, G. I. Stepanyk, O. L. Khodakivska // Фармація України. Погляд у майбутнє : VІІ Нац. з’їзд фармацевтів України, 15-17 вересня 2010 р., Харків : матеріали. – Харків, 2010. – Т. 2. – С. 4-5.
30. Степанюк Г. І. Порівняльна оцінка величини кардіопротекторної дії адемолу (сполуки ЮК-1) та кордарону в умовах експериментального інфаркту міокарда / Г. І. Степанюк, О. А. Ходаківський // Клінічна та експериментальна фармакологія метаболічних коректорів, органопротекція, доказова медицина, 10-11 листоп. 2010 р., Вінниця : матеріали. – Вінниця, 2010. – С. 379-381.
31. Ходаківський О. А. Дослідження впливу похідного адамантану (сполуки ЮК-4) на кровопостачання головного мозку у наркотизованих щурів / О. А. Ходаківський, О. Л. Ходаківська, Л. І. Маринич // Патологія. – 2010. – Т. 7, № 2. – С. 58 (Церебральная недостаточность: морфогенез, нейропротекция и интенсивная терапия : Всеукр. наук.-практ. конф. Запоріжжя, 22-23 квітня, 2011 р. : тези доп.).
32. Ходаківський О. А. Порівняльна оцінка ефективності адемолу та мексидолу в ранній період гострої церебральної ішемії в монгольських піщанок за показниками кислотно-лужної рівноваги / О. А. Ходаківський, Г. І. Степанюк, Ю. В. Короткий // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2011. – № 5(24). – С. 333-334 (ІV Нац. з’їзд фармакологів України. Київ, 10-12 жовтня 2011 р. : тези доп.).
33. Ходаковский А. А. Нейропротекторные свойства адемола в условиях модельного ишемического инсульта / А. А. Ходаковский, Г. В. Загорій // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2013. – Т. 11, спецвыпуск. – С. 144-145.

**Автор \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ д.мед.н., проф. Ходаківський**