

## БІОХІМІЧНІ МЕХАНІЗМИ ДІЇ КОФЕЇНУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

- <sup>1</sup> І. С. Чекман, д. мед. н., проф., член-кор. НАН і НАМН України, проф. каф. фармакол., патол. фізіол., клін. фармакол. і фармац., технол. ліків
- <sup>2</sup> Н. О. Горчакова, д. мед. н., проф. каф. фармакол.
- <sup>1</sup> В. А. Туманов, д. мед. н., проф., зав. каф. фармакол., патол. фізіол., клін. фармакол. і фармац., технол. ліків
- <sup>3</sup> Г. О. Сирова, д. фарм. н., проф., зав. каф. біол. хім.
- <sup>4</sup> І. Ф. Беленічев, д. мед. н., проф., зав. каф. фармакол. та аптеч. рецепт.
- <sup>2</sup> М. І. Загородний, д. мед. н., доц. каф. внутр. мед. № 3
- <sup>1</sup> І. Ю. Яковлева к. мед. н., асис. каф. фармакол., патол. фізіол., клін. фармакол. і фармац., технол. ліків
- <sup>1</sup> ПВНЗ «Київський медичний університет»
- <sup>2</sup> Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця, м. Київ
- <sup>3</sup> Харківський національний медичний університет
- <sup>4</sup> Запорізький національний медичний університет

До засобів, що стимулюють переважно кору головного мозку, відносяться ксантинові алкалоїди (похідні пурину; метилксантини), типовим представником яких є кофеїн.

Кофеїн відноситься до ксантинових алкалоїдів, які були виявлені у кількох рослинах. У рослинах знайдені три природних ксантинових алкалоїди: кофеїн, теобромін, теофілін, які являють собою пуринові основи. При нагріванні з азотною кислотою вони утворюють жовтий осад, звідки і походить термін ксантини (від грец. *xanthos* – жовтий). Кофеїн міститься у листі чаю (*Thea sinensis* – 2 %), у насінні кави (*Coffea arabica* – 1-2 %), какао (*Theobroma acuminata*) та ін.

Кофеїн, екстрагований з листя чаю, інколи називають теїном, з мате – малеїном, його одержують з гуарани, коли та деяких інших рослин. Алкалоїд кофеїн виділив з листя чаю у 1819 році німецький хімік Фридрих Фердинанд Рунне, а в 1828 році французи Пеллетье і Каванту отримали речовину в чистому вигляді, в 1832 році німці Велер, Пфафф та Либих виявили хімічну формулу цього алкалоїду. Кофеїн (1,3,7-триметилксантин) – один з найбільш відомих лікарських засобів у світі [18].

Кофеїн швидко вмокнується і проникає через біологічні мембрани та повністю вмокнується у шлунку та тонкій кишці протягом 45 хв., а після потрапляння в організм усередину досягає концентрації 1,58-1,76 мг/л і утримується на цьому рівні до 2 год., а потім поступово знижується. Для здорової дорослої людини період напіврозпаду кофеїну становить приблизно 3-4 год. Цей час залежить, головним чином, від індивідуальних особливостей організму, таких як вік, діяльність печінки, вагітність, прийом лікарських засобів та рівень активності ензимів, необхідних печінці для перетравлювання кофеїну. Переважна частина кофеїну біотрансформується, головним чином, у печінці шляхом диметилування та окиснення. Більша кількість метаболізується в печінці за допомогою цитохрому P450-оксидази, розпадається в три диметилксантини, кожен з яких чинить свій вплив на

організм. Близько 10 % кофеїну виділяється у незміненому вигляді через нирки.

При прийомі людиною 1 мг/кг кофеїну його рівень у плазмі дорівнює 5-10 μмоль. Звичайний прийом кофеїну на добу з харчовими продуктами становить 3 мг/кг. Добове вживання кількох склянок кави або чаю може викликати значний підйом кофеїну в плазмі, що є шкідливим при певних умовах. Завдяки наявності інших фізіологічно-активних речовин, що є у листі чаю або каві, негативний вплив на організм кофеїну істотно не проявляється [10].

Механізм психостимулюючої дії кофеїну полягає у блокаді активності фосфодіестерази, що сприяє накопиченню цАМФ, активації глікогенолізу, стимуляції обміну речовин у різних органах і тканинах, зокрема, міокарді, смугастих м'язах, судинах, мозку, печінці та інші. Слід зауважити, що у терапевтичних концентраціях відмічені ефекти проявляються незначно.

Певне значення має властивість кофеїну блокувати A<sub>1</sub>- і A<sub>2</sub>- аденозинові рецептори. Оскільки аденозин є конкурентним антагоністом кофеїну, то за таких умов ефективність метилксантинів підвищується. Це має захисний вплив, адже аденозин накопичується саме при гіпоксії [17].

Енергізуючий вплив кофеїну дозволяє поліпшити психічну та фізичну активність і ця дія є дозозалежною. Прийом 5 склянок кави (400 мг або 5 мг/кг) підвищує фізичну активність протягом ночі та утримує людину від засинання. Попередніми експериментами на тваринах встановлено, що введення кофеїну в дозі 16 мг/кг підвищує активність, а передозування – знижує.

Дія кофеїну має такі особливості: він не активує адренергічну передачу у всіх синапсах, а підсилює і подовжує роботу тих нейронів, які в даний момент залучені у поточні фізіологічні реакції і в яких у відповідь на дію своїх медіаторів синтезуються циклічні нуклеотиди. Є відомості про антагонізм ксантинів відносно ендогенних пуринів: аденозину, інозину, гіпоксантину, які є лігандами гальмів-

них бензодіазепінових рецепторів. Кофеїн діє виключно на нейрони, здатні реагувати на медіатори виробленням циклічних нуклеотидів. Ці нейрони чутливі до адреналіну, дофаміну, ацетилхоліну, нейропептидів, і лише деякі нейрони чутливі до серотоніну і норадреналіну.

Вплив кофеїну на вищу нервову діяльність залежить від дози і типу нервової системи. У малих дозах кофеїн підвищує активність кори головного мозку, у великих – пригнічує її. У невеликих дозах він сприяє прискоренню процесу мислення і робить його чіткішим та яснішим, знижує відчуття сонливості і втоми, покращує здатність виконувати інтелектуально складні завдання. Кофеїн зменшує час реакції, підвищує моторну активність і закріплює умовні рефлекси. Більш високі дози викликають підвищену збудливість, сплутаність думок, безсоння, головний біль, тремор.

Під дією кофеїну реалізуються: а) стабілізація дофамінергічної передачі – психостимулюючий ефект; б) стабілізація адренергічної передачі в гіпоталамусі і довгастому мозку – підвищення тону судинно-рухового центру; в) стабілізація холінергічних синапсів кори – активація коркових функцій; г) стабілізація холінергічних синапсів довгастого мозку – стимуляція дихального центру; д) стабілізація норадренергічної передачі – посилення фізичної витривалості.

Нікотинамід мононуклеотиду аденозинтрансферази підтримує неврональну діяльність та є нейропротектором при нейродегенеративних захворюваннях. Її активність значно знижується при хворобі Альцгеймера та Паркінсона. Кофеїн може мати позитивний модулюючий ефект на цей фермент і відновлювати його активність, що підтверджено експериментами. На культурі клітин показана регулююча дія кофеїну відносно активності вищезазначеного ферменту [23].

Під впливом кофеїну підвищується не тільки розумова діяльність, але і фізична працездатність, рухова активність, скорочується тривалість відповіді на зовнішні подразнення. Стимулюючий вплив залежить від типу нервової діяльності: для слабкого типу потрібні малі дози кофеїну, для сильного – більші. Істотне значення для кофеїну має доза. У малих дозах він проявляє переважно стимулюючий вплив, у великих – пригнічувальний (внаслідок виснаження енергозапасів нервових клітин) [14].

Для кофеїну також характерні різні види лікарської взаємодії. Препарат послаблює дію засобів, які пригнічують ЦНС (гістаміноблокатори, протиепілептичні засоби, транквілізатори). Кофеїн зменшує пригнічення ЦНС, викликане спиртом етиловим, але не усуває порушення психомоторних реакцій (координація рухів). Препарати кофеїну і кофеїну застосовують у поєднанні при головному болю. Кофеїн здатний посилювати анальгезуючий ефект ацетилсаліцилової кислоти та ібупрофену, підсилює дію ерготаміну при лікуванні мігреней.

Відомо, що кофеїн у спортсменів підвищує фізичну активність [20]. У деяких тенісистів прийом кофеїну викликав підвищення точності і швидкості польоту

м'яча, коли м'яч подавали зліва [3]. Кофеїн призначали як домішок у дозі 6 мг/кг чоловікам-бігунам та при виконанні вправ на рітлоні. При визначенні в крові бігунів вмісту кортизолу та білка теплового шоку HSP70 встановлювали підвищення цих показників після змагань у спортсменів. Це дало змогу дійти висновку про позитивний вплив кофеїну на імунітет та імунну відповідь [9].

Кофеїн має складний вплив на серцево-судинну систему. За рахунок активації симпатичного впливу на серце відбувається посилення скоротливості міокарду (пряма позитивна інотропна дія) і провідності (у здорових людей при прийомі в малих дозах можливе уповільнення частоти скорочень через вплив на ядра блукаючого нерву, у великих дозах – тахікардія через прямий хронотропний ефект).

Аналептична дія кофеїну пов'язана з впливом на центри довгастого мозку – дихальний, судинноруховий, центр блукаючого нерву. Тому частіше спостерігається підвищення частоти і глибини дихання, але можливе уповільнення частоти дихання внаслідок впливу на центри блукаючого нерву. Центральний і периферійний компоненти дії кофеїну спостерігаються відносно судинного тону. Коли кофеїн стимулює судинноруховий центр, тону судин може підвищитися. Безпосередній вплив на судини може понизити тону, що зменшує навантаження на міокард. Судиннорозширювальний вплив є короткочасним, тому кофеїн не застосовують при захворюваннях периферичних судин [22].

Кофеїн вибірково впливає на різні ділянки судин: розширює вінцеві судини (особливо, коли підвищується хвилинний об'єм крові, що прискорює вінцевий кровообіг), судини посмугованих м'язів, нирок, звужує судини черевної порожнини, шкіри. Судини мозку кофеїн спочатку розширює, потім дещо тонізує. Центральний кровообіг і тиск церебральної рідини знижується. Це пояснює ефективність кофеїну при нападах мігрені. За останні роки встановлена важлива властивість кофеїну модулювати синтез NO в клітинах. NO утворюється в процесі перетворення L-аргініну до цитруліну під впливом ферменту NO-синтази. Є багато ізоформ NO-синтази, наприклад, нейрональна NO-синтаза (nNOS або I типу), індукцйбельна NO-синтаза (iNOS або II типу), ендотеліальна NO-синтаза (eNOS або III типу). NO модулює серцеву функцію, саме вплив на співвідношення функціонування кальцієвих каналів із спряженням дихання та окислювального фосфорилювання [12].

NO гальмує кальцієві канали L-типу в серці, але стимулює вивільнення кальцію із саркоплазматичного ретикулуму, змінюючи обмін речовин, серцеву діяльність. На ці процеси індукцйбельна та ендотеліязалежна NO-синтази впливають незалежно, іноді навіть протилежно, як на структуру міокарду, так і на його функцію. Ендотеліальна NO-синтаза компартменталізується з бета-адренергічними рецепторами і тому вплив на кальцієві канали L-типу дозволяє NO-синтазі інгібува-

ти ізотропію, що викликана стимуляцією бета-адренорецепторів. Нейрональна NO-синтаза є мішенню серцевого саркоплазматичного ретикулуму, тому активізація завдяки NO вивільнення кальцію саркоплазматичним ретикулумом через рיאнодиновий рецептор *in vitro* передумовлює властивість нейрональної NO поліпшувати скоротливість. Саме індукційна NO-синтаза значно підвищена в скелетному м'язі хворих з хронічною серцевою недостатністю, аутоімунними запальними кардіоміопатіями, а також при зростанні вмісту запальних цитокінів. Підвищення активності індукційної NO-синтази веде до тривалої продукції значної кількості NO. Є повідомлення про зв'язок між експресією індукційної NO-синтази та пониженням скоротливості міокарду. Інгібіція індукційної NO-синтази може бути важливою мішенню для підвищення скоротливості міокарду та пониження випадків порушення функції та метаболізму.

Апоптоз є саме тим процесом, який пов'язаний з виникненням та прогресуванням серцево-судинних захворювань. Процеси апоптозу регулюються кількома протеїнами, а саме Вах та Bc12, що відіграють при цьому важливу роль. Дійсно, експресія саме Bc12 та Вах є внутрішньоклітинним кордоном апоптозу серед загальних шляхів смерті клітин. Надмірна експресія Bc12 сприяє виживанню клітин *in vitro* та *in vivo*. Разом із тим, надмірна експресія Вах може сприяти апоптичній смерті. Саме співвідношення Bc12/Вах є важливим показником при встановленні схильності до апоптозу і виживання клітин. Процеси апоптозу в міокарді мають місце при багатьох патологічних станах, включаючи гіпоксію та ішемію, які виникають при реперфузії, інфаркті міокарду, гіпертрофії міокарду та дуже часто при важкій серцевій недостатності [15].

Важливе значення у біохімічній фармакології кофеїну має його властивість стимулювати апоптоз в м'язах дозозалежно: в малих концентраціях (менше 50 ммоль/л) попереджає виникнення апоптозу, тоді як у більших концентраціях – стимулює цей процес. Завдяки цим даним можна стверджувати, що кофеїн модифікує функцію м'язів, тривалість циклів життя і смерті клітин. Незважаючи на результати, що стверджують існування зв'язку між фармакодинамікою кофеїну і процесами апоптозу, протягом тривалого часу залишалися нез'ясованими питання про дію кофеїну після його введення у високих дозах на процеси апоптозу в міокарді *in vivo*. Проте в останні роки проведені дослідження, результати яких стверджують, що одноразове введення кофеїну в високій дозі відіграє провідну роль в активації NO-синтази та експресії протеїнів (Вах/Bc12) в міокарді щурів. Одноразове внутрішньовенне введення кофеїну в значній дозі (16 мг/кг) веде до поступового зниження серцевого ритму. Артеріальний тиск при цьому зростає через хвилину на 20 %, але швидко відновлювався до базового рівня [12].

Введення інгібітора NO-синтази (L-NAME) після кофеїну сприяло підвищенню артеріального тиску на 18 %, а L-аргініну після кофеїну понижувало артеріальний тиск

приблизно на 36 %, але після внутрішньовенного введення кофеїну імунореактивність Вах у клітинах міокарда була слабкою, в той час як Bc12 активувався в цитоплазмі таким же чином, як в контролі. Через дві години після введення кофеїну експресія Вах і Bc12 не змінювалася, але імунореактивність Bc12 була більш виражена на периферії волокон. L-NAME, який був введений після кофеїну, викликав стійку Bc12 експресію, яка спостерігалася також після введення одного кофеїну і подібний розподіл був у волокнах на периферії.

Введення L-аргініну після кофеїну не змінювало Bc12 експресію з розподілом, подібним до нелікованих тварин. Експресія Вах була відсутня або дуже незначна. При сумісному введенні L-NAME та кофеїну імунореактивність Вах та Bc12 досягла контрольних параметрів вже через 30 хв., артеріальний тиск досягав базового рівня. Введення сумісно L-NAME та L-аргініну після кофеїну знижувало артеріальний тиск на 44 %, але через 30 хв. артеріальний тиск був приблизно на нормальному рівні. Через 30 хв. після ін'єкції кофеїну активація як нейрональної, так і індукційної NO-синтази не визначалася зовсім, або була незначно виражена. Через 2 год. після введення кофеїну імунореактивність всіх NO-синтаз значно підвищувалася в периферичних волокнах.

Вивчення процесів апоптозу визначило різницю в його виникненні в скелетному м'язі і волокнах міокарда, тому в цих тканинах по-різному знижувалися регенеративні властивості. Тим часом саме в кардіоміоцитах кофеїн навіть в дуже високій дозі не має проапоптичних властивостей і швидко знижує експресію NO-синтази у волокнах міокарда. На відміну від скелетного м'язу, кофеїн не змінює експресію апоптичних протеїнів у клітинах міокарда внаслідок існуючого захисного механізму в кардіоміоцитах [6].

Під впливом кофеїну підвищується загальний обмін речовин, потреба у кисні, прискорюється гліколіз, ліполіз, виникає гіперглікемія. Кофеїн знижує агрегацію тромбоцитів, стимулює процеси дозрівання лімфоцитів. Під впливом кофеїну стимулюється психічна діяльність, підвищується розумова і фізична працездатність, рухова активність, скорочується тривалість відповіді на зовнішні подразники. Кофеїн застосовують для лікування мігрені як психомоторний стимулятор для запобігання сонливості, він широко вживається з метою поліпшення фізичної активності. Кофеїн входить до складу комбінованих препаратів, частіше у поєднанні з ненаркотичними анальгетиками [4].

Незважаючи на те, що кофеїн є метаболітним (похідне ксантину, що є складовим пурину, а останній – білка) препаратом, даний алкалоїд викликає побічні ефекти: тахікардію, інколи аритмію, неспокій, збудження. При тривалому застосуванні розвивається звикання, може виникнути психічна залежність (теїзм). Кофеїн заборонено застосовувати спортсменам, бо він є допінгом.

Кофеїн, як і інші ксантини, не тільки розслаблює м'язи

бронхів, але і розширює легеневі артерії, знижує тиск у них. Цей ефект посилюється зниженням артеріального та венозного тиску. Вплив кофеїну на артеріальний тиск пов'язаний з кардіотропними та судинними ефектами. При артеріальній гіпотензії кофеїн підвищує (нормалізує) артеріальний тиск. Поєднане розширення периферичних судин і збільшення хвилинного об'єму крові зумовлюють підвищення пульсового тиску, кровообігу, поліпшення гемодинаміки [19].

Кофеїн підвищує також секрецію травних залоз, діурез (зменшує канальцеву реабсорбцію натрію, посилює гемодинаміку), підсилює основний обмін, глікогеноліз, ліполіз. Препарат збільшує рівень циркулюючих жирних кислот, що сприяє їхньому окисненню й утилізації. Однак кофеїн не пригнічує апетит, а, навпаки, збуджує його. Крім того, він підсилює секрецію шлункового соку, тому вживання кофеїну без їжі може призвести до гастриту і навіть виразкової хвороби. Встановлено, що кофеїн може по-різному впливати на водний баланс в залежності від організму. Методом інтегральної реографії було визначено, що прийом кофеїну в дозі 3 мг/кг добровольцями обох статей у віці 19-22 років у одних індивідуумів може сприяти гіпогідратації інтравазального та позасудинного секторів рідини, у інших – посилити гідратацію [2].

Експериментально доведено, що кофеїн, який вводили щурам перед фунгіцидом іоацетамідом, попереджав прояви токсичної дії на печінку. Кофеїн відновлював нормальну структуру і функцію печінки. Кофеїн виявляє протифібриногенний, протизапальний, антиоксидантний ефекти внаслідок відновлення гістологічних та функціональних порушень, зменшує активність металопротеїнази, вміст колагену IV в гепатоцитах, у сироватці знижує рівень прозапальних цитокінів – фактора некрозу пухлин альфа, інтерлейкіну 1 $\beta$ , інтерлейкіну-6 [8].

Кофеїн показаний для підвищення розумової і фізичної працездатності; для невідкладної допомоги при гіпотензії різного походження (травми, інфекції, інтоксикації,

передозуванні наркотичними речовинами та іншими паралізаторами ЦНС); при спазмах судин головного мозку; мігрені.

Побічна дія проявляється у підвищенні збудливості, порушенні ритму серця, за грудиною болу, безсонні, тахікардії, при тривалому застосуванні може спричинити міокардит, трофічні розлади в кінцівках, гіпертензію. Також кофеїн може викликати почуття солодкого смаку через те, що аденозинові рецептори модулюють смак [11].

Проведені експериментальні дані стверджують, що прийом кофеїну в значних дозах у чоловіків та жінок може бути опосередковано пов'язаний з виникненням базальної клітинної карциноми, але не з меланомою на шкірі [21]. Разом з тим, попередні дослідження встановили, що кофеїн може знижувати ризик розвитку гепатоцелюлярної карциноми [13].

Гостре отруєння кофеїном дає ранні симптоми анорексії, тремору і занепокоєння. Пізніше з'являються нудота, тахікардія, гіпертонія і сплутаність свідомості. Сильна інтоксикація може викликати делірій, судоми, надшлункові і шлуночкові тахіаритмії, гіпокаліємію і гіперглікемію. Хронічний прийом високих доз кофеїну може призвести до нервозності, дратівливості, гнівливості, постійного тремору, м'язових посмикувань, безсоння і гіперрефлексії.

Протипоказаннями до застосування препарату є стан збудження, безсоння, гіпертензія, атеросклероз, глаукома.

### Висновки

**Таким чином, аналіз даних літератури свідчить, що у біохімічних механізмах дії кофеїну мають значення кілька факторів, які зумовлюють клініко-фармакологічні властивості даного препарату. Доцільно у подальшому продовжити вивчення біохімічних властивостей кофеїну.**

### Література

1. Галенко-Ярошевский П. А. Очерки фармакологии средств метаболической терапии. / П. А. Галенко-Ярошевский, И. С. Чекман, Н. А. Горчакова. – М.: Медицина, 2001. – 240 с.
2. Козачук И. В. К вопросу о физиологических эффектах кофеина на организм человека / И. В. Козачук // Вест. Тамбов. универ. Серия: Естественные и технические науки. – 2009. – Т. 14, №. 1. – С. 45-47.
3. Немцев О. Б. Влияние кофеина на психическое состояние и эффективность соревновательной деятельности студентов, занимающихся настольным теннисом / О. Б. Немцев, В. И. Сидоров, И. Н. Грекалова [и др.] // Ученые записки универ. им. П. Ф. Лесгафта. – 2017. – №. 7. – С. 152-156.
4. Скакун М. П. Фармакологія: підручник / М. П. Скакун, К. А. Посохова. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2003. – 740 с.
5. Ураков А. Л. Наркотики-амфетамины (эфедрины, метамфетамин, первитин, лед, хрусталь, винт): механизм действия / А. Л. Ураков // Успехи современ. естествозн. – 2014. – № 5. – С. 43-48.
6. Чекман И. С. Биохимическая фармакодинамика. – К.: Здоров'я, 1991. – 200 с.
7. Чекман І. С. Фармакологія. Підручник для студентів медичних факультетів / І. С. Чекман, Н. О. Горчакова, Л. І. Казак [та ін.] (3 видання); за ред. проф. І. С. Чекмана. – Вінниця: Нова книга, 2017. – 784 с.

8. Amer M. G. Caffeine intake decreases oxidative stress and inflammatory biomarkers in experimental liverdiseases induced by thioacetamide: biochemical and histological study / M. G. Amer, N. F. Mazen, A. M. Mohamed // Int. J. Immunopathol. Pharmacol. – 2017. – Vol. 30. – P. 13-24.
9. Asghar T. Effect of short-term caffeine supplementation on stress response and immune system of male athletes / T. Asghar, A. A. Ameghani, A. Jarnala, B. J. Qarakhani // Pedagog., psychol., med.-biol. probl. of physic. train. and sports. – 2014. – №. 4. – P. 74-79.
10. Benowitz N. L. Clinical pharmacology of caffeine. / N. L. Benowitz // Annu Rev Med. – 1990. – Vol. 41. – P. 277-288.
11. Choo E. Caffeine May Reduce Perceived Sweet Taste in Humans, Supporting Evidence That Adenosine Receptors Modulate Taste / E. Choo, B. Pickett, R. Dando // J. Food Sci. – 2017. – Vol. 82, №. 9. – P. 2177-2182.
12. Corsetti G. Acute caffeine administration decreased NOS and Bcl2 expression in rat skeletal muscles / G. Corsetti, E. Pasini, D. Assanelli [et al] // Pharmacol. Res. – 2007. – Vol. 55. – P. 96-103.
13. Gelatti U. Coffee consumption reduces the risk of hepatocellular carcinoma independently of its aetiology: a case-control study / U. Gelatti, L. Covolo, M. Franceschini [et al] // J. hepatol. – 2005. – Vol. 42, №. 4. – P. 528-534.

14. Kayir H. Evidence for the role of nitric oxide in caffeine-induced locomotor activity in mice / H. Kayir, I. T. Uzbay // *Psychopharmacol.* – 2004. – Vol. 172. – P. 11-15.
15. Kunapuli S. How do cardiomyocytes die? Apoptosis and autophagic cell death in cardiac myocytes / S. Kunapuli, S. Rosanio, E. R. Schwarz // *J. Cardiac. Failure.* – 2006. – Vol. 12. – P. 381-391.
16. Lonsdale D. A Review of the Biochemistry, Metabolism and Clinical Benefits of Thiamin(e) and Its Derivatives / D. Lonsdale // *Evid Based Complement Alternat Med.* – 2006. – Vol. 3. – P. 49-59.
17. Montoya G. Modulation of 3', 5'-cyclic AMP homeostasis in human platelets by coffee and individual coffee constituents / G. Montoya, T. Bakuradze, M. Eirich [et al] // *Br J Nutr.* – 2014. – Vol. 112. – P. 1427-1437.
18. Nawrot P. Effects of caffeine on human health. / P. Nawrot, S. Jordan, J. Eastwood [et al] // *Food Addit Contam.* – 2003. – Vol. 20. – P. 1-30.
19. O'Connor P. J. Dose-dependent effect of caffeine on reducing leg muscle pain during cycling exercise is unrelated to systolic blood pressure / P. J. O'Connor, R. W. Motl, S. P. Broglio, M. R. Ely // *Pain.* – 2004. – Vol. 109. – P. 291-298.
20. Paluska S. A. Caffeine and exercise / S. A. Paluska // *Curr Sports Med Rep.* – 2003. – Vol. 2. – №. 4. – P. 213-219.
21. Song F. Increased caffeine intake is associated with reduced risk of basal cell carcinoma of the skin. / F. Song, A. A. Qureshi, J. Han // *Cancer Res.* – 2012. – Vol. 72. – P. 3282-3289.
22. Vlachopoulos C. Effect of caffeine on aortic elastic properties and wave reflection / C. Vlachopoulos, K. Hirata, M. F. O'Rourke // *J. Hypertens.* – 2003. – Vol. 21. – P. 563-570.
23. Yasuf O. A. Screening with an NMMAT2-MSD platform identifies small molecule that modulate NMMAT2 levels in cortical neurons / O. A. Yasuf, G. Bandley, H. Ch. Lu // *Scientific reports [7:43836]* DOI:10.1038/103846. – P. 1-12.

Надійшла до редакції 27.11.2017 р.

УДК: 616.12-02+577.17

**І. С. Чекман, Н. О. Горчакова, В. А. Туманов, Г. О. Сирова,  
І. Ф. Беленічев, М. І. Загородний, І. Ю. Яковлева**

### **БІОХІМІЧНІ МЕХАНІЗМИ ДІЇ КОФЕЇНУ (Огляд літератури)**

**Ключові слова:** кофеїн, біохімічні механізми дії, регуляція апоптозу.

В оглядовій статті узагальнені дані літератури та результати власних досліджень з біохімічних механізмів дії кофеїну. Виділено такі основні біохімічні механізми дії даного алкалоїду: 1. Пригнічення активності фосфодіестерази, що сприяє накопиченню цАМФ. 2. Блокада  $A_1$ - і  $A_2$ -аденозинових рецепторів, що зумовлює пригнічення синтезу аденозину. 3. Стимулювання синтезу NO в клітинах. 4. Регуляція апоптозу в клітинах.

**И. С. Чекман, Н. А. Горчакова, В. А. Туманов, А. О. Сырова,  
И. Ф. Беленчев, М. И. Загородний, И. Ю. Яковлева**

### **БИОХИМИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ КОФЕИНА (Обзор литературы)**

**Ключевые слова:** кофеин, биохимические механизмы действия, регуляция апоптоза.

В обзорной статье обобщены данные литературы и результаты собственных исследований по биохимическим механизмам действия кофеина. Выделены следующие основные биохимические механизмы действия данного алкалоида: 1. Подавление активности фосфодіестеразы, что способствует накоплению цАМФ. 2. Блокада  $A_1$ - и  $A_2$ -аденозиновых рецепторов, что приводит к угнетению синтеза аденозина. 3. Стимулирование синтеза NO в клетках. 4. Регулирование апоптоза в клетках.

**I. S. Chekman, N. A. Gorchakova, V. A. Tumanov, A. O. Sirova,  
I. F. Belenichev, M. I. Zagorodniy, I. Yu. Yakovleva**

### **BIOCHEMICAL MECHANISMS OF COFFEINE ACTION (Literature review)**

**Keywords:** caffeine, biochemical mechanisms of action, regulation of apoptosis.

The literature data and own investigation's results of biochemical mechanisms of caffeine action are generalized in the review. The following main biochemical mechanisms of this alkaloid are distinguished: 1. The depression of phosphodiesterase activity that promotes accumulation of cAMP. 2. The blockade of  $A_1$ - and  $A_2$ -adenosine receptors that determines the depression of adenosine synthesis. 3. The stimulation of NO synthesis in cells. 4. The regulation of apoptosis in cells.



УДК 618.3-008.9:577.115

## **ЛІКУВАННЯ ЖІНОК ІЗ ХРОНІЧНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ ПЕЧІНКИ ТА ЖОВЧОВИВІДНИХ ШЛЯХІВ ПРИ НЕВИНОШУВАННІ ВАГІТНОСТІ**

- <sup>1</sup> Р. Г. Бічевська, к. мед. н., асист. каф. терапії ФПО
- <sup>1</sup> І. В. Лоскутова, д. мед. н., проф., зав. каф. терапії ФПО

<sup>2</sup> Н. В. Мацюх, лікар-інфекціоніст

- <sup>1</sup> ДЗ «Луганський державний медичний університет», м. Рубіжне
- <sup>2</sup> Міська клінічна лікарня, м. Рубіжне

Нормальний перебіг вагітності не супроводжується порушенням функціонального стану печінки, хоча під час гестації мобілізуються її функціональні резерви для деток-

сикації продуктів життєдіяльності плоду та забезпечення його пластичним матеріалом. У період гестації істотно збільшується продукція багатьох гормонів стероїдної