

І. Б. Лабенська

Бурштинова кислота – потенційний фармакофор при моделюванні нових біорегуляторів на основі азотовмісних гетероциклів

Запорізький національний університет

Ключові слова: бурштинова кислота, біологічна дія, азотовмісні гетероцикли

Принципи розробки та створення нових біологічно активних речовин заснований на синтетичній модифікації структур з метою підвищення їхньої активності, зменшення побічних негативних впливів. Протягом багатьох років значна частина досліджень вітчизняних та закордонних науковців, спрямованих на пошук нових високо-ефективних та малотоксичних субстанцій, присвячені азагетероциклам [1–19].

Привертає до себе увагу гетероциклічна система хіноліну, яка має високореакційні положення 2 і 4, що дозволяє модифікувати її та отримувати нові сполуки, що наділені необхідним комплексом властивостей [1–4]. Похідні хіноліну проявляють виражену антибактеріальну, протитуберкульозну, протипаразитарну активність, перспективні при лікуванні вірусів герпесу та СНІДу [1, 3, 5–7]. Відомі сполуки даного ряду з протипухлинною, антиоксидантною, аналгетичною, нейротропною, імуномодулюючою, протизапальною, протиішемічною дією. Похідні хінолінового ряду широко використовують як пестициди, препарати ветеринарії, барвники та хімічні реагенти [1, 8–11].

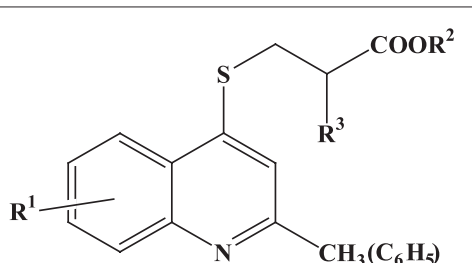
Дослідження біологічної дії даних сполук вказує на те, що їхня активність значною мірою визначається природою та властивостями замісників у хіноліновому гетероциклі [12]. Так, визначено, що поєднання похідних хіноліну та тіокарбонових кислот призводить до здатності знижувати вміст продуктів вільнорадикального окиснення (ВРО), проявляти антигіпоксичний, протиішемічний та гепатопротектор-

ний ефекти. Механізм антиоксидантної та церебропротективної дії найактивніших сполук пов'язують як із відновними властивостями сульфідної групи, так і з комплексоутворюючими властивостями карбоксильної групи, що гальмують процеси ВРО в реакціях Фентона і Габера-Вейса [1, 13, 14].

Одним з пріоритетних напрямів сучасної фармакології є розробка препаратів метаболічного типу, дія яких направлена на відновлення порушених біохімічних процесів та пов'язаних з ними змін органів та систем [20]. Тому важливими об'єктами для створення сучасних біорегуляторів виступають цистеїн, цистеамін, бурштинова кислота та поєднання в одній молекулі декількох фармакофорів, що призводить до посилення певних видів біологічної активності та появи нових ефектів.

Прикладом такого поєднання є структури, що об'єднують в одній молекулі азотовмісний гетероцикл (хінолін) та різноманітні похідні меркаптокарбонових кислот, зокрема цистеїну (рис. 1).

Натрієві солі S-(хінальдин-4-іл)-L-цистеїну за умов експериментальної ішемії тканин головного мозку норма-



$R^1 = \text{H}, 6(8)\text{-OCH}_3, 6\text{-OC}_2\text{H}_5, 6\text{-F}, 6\text{-Cl}, 6\text{-Br}$
 $R^2 = \text{H}, \text{Na}, \text{K}, \text{CH}_3$
 $R^3 = \text{NH}_2, \text{H}, \text{OH}, \text{Cl}; \text{NHHet}, \text{HN(O)CH}_3, \text{HN(O)CH}_2\text{Cl}, \text{HN(O)C}_6\text{H}_5$

Рис. 1. Потенційні біорегулятори на основі похідних 4-тіохіноліну та цистеїну

лізують рівень антиоксидантних ферментів, зменшують уміст продуктів ВРО. Зростання антиоксидантної та церебропротекторної дії пов'язують з ліпофільністю замісників та здатністю до дезалкілування по алоксигрупі з утворенням фенолятичних структур, які гасять пероксидні радикали. Аналогічно діють натрієві солі S-(хінальдин-4-іл)-L-ацетилцистеїну, але більш ефективно порівняно з неацильованими сполуками. Присутність активного ацилрадикала, зв'язаного з аміногрупою, допомагає вирішити проблему введення активної форми цистеїну ззовні та забезпечує стійкість сполуки до окиснення [15, 16]. Ізопропілові ефіри N-ацетил-S-(2-метил-хінолін-4-іл)-L-цистеїну проявляють виражену проти-запальну активність, зокрема, впливають на простагландинову фазу карагенінового запалення та гальмують розвиток формалінового набряку [17].

Ще одним перспективним рядом сполук є N,S-біс(2-метилхінолін-4-іл)-цистеаміни, що проявляють виражений протипухлинний ефект [18]. За результатами досліджень, поєднання гетероциклічної системи хіноліну та біогенного аміну цистеаміну призводить також до появи анагетичних, радіопротекторних, антиоксидантних властивостей. Дигідрохлорид S-(6-етокси-2-метилхінолін-4-іл)-цистеаміну за радіопротекторною дією перевершує препарат цистеамін та проявляє антиоксидантний ефект [19].

Вищенаведене вказує, що розробка нових біологічно активних речовин у цьому напрямі має важливе практичне значення.

Мета дослідження – обґрунтувати перспективність створення нових біологічно активних речовин на основі гетероциклічної системи хіноліну, сірковмісних амінокислот та похідних бурштинової кислоти.

Перші дослідження з вивчення вмісту бурштинової кислоти в організмі людини були проведені Робертом Кохом у 1865 році, але інтерес науковців до цієї сполуки не зменшується, сфери її застосування постійно розширюються.

Фармакологічний вплив бурштинової кислоти зумовлений її участю в

циклі трикарбонових кислот (ЦТК, цикл Кребса) і процесах окисного фосфорилування, низькою токсичністю, відсутністю мутагенної та тератогенної дії [21].

Бурштинова кислота (бутандіова кислота, етан-1,2-дикарбонова кислота) – продукт п'ятої і субстрат шостої реакції циклу трикарбонових кислот, постійно утворюється в організмі й окиснюється в цитратному циклі з утворенням великої кількості енергії що запасується у формі АТФ. Енергетична потужність процесу синтезу АТФ суттєво вища при окиснюванні бурштинової кислоти порівняно з іншими субстратами. Саме тому деякі енергозалежні процеси (аккумуляція іонів кальцію, процеси біосинтезу H^+), підтримка та енергетичне забезпечення систем організму реалізується за рахунок даної сполуки. Її окиснення в шостій реакції циклу Кребса здійснюється за допомогою сукцинатдегідрогенази, активність якої не залежить від концентрації окисненої та відновленої форми НАД(Ф) H_2 , що дозволяє зберегти енергосинтезуючу функцію мітохондрій за умов гіпоксії та ішемії при порушенні НАД-залежного дихання клітин. Феномен швидкого окиснення бурштинової кислоти сукцинатдегідрогеназою, що супроводжується АТФ-залежним відновленням пулу піримідинових динуклеотидів, дістав назву «монополізація дихального ланцюга». Біологічне значення його полягає в швидкому ресинтезі АТФ клітинами та підвищенні їхньої антиоксидантної активності [21–23].

Завдяки участі в реакціях циклу Кребса бурштинова кислота знижує в крові концентрацію лактату, пірувату та цитрату, які накопичуються в організмі на ранніх стадіях гіпоксії [23, 24].

Антигіпоксичний ефект сукцинату може бути пов'язаний не тільки з активацією сукцинатдегідрогеназного окиснення, а й з відновленням активності ключового ферменту окиснювально-відновної активності мітохондрій – цитохромоксидази. За умов стресу та гіпоксії утворення ендогенної бурштинової кислоти підвищується за рахунок окисного дезамінування α -кетаглутарової

кислоти в печінці. У нервовій тканині функціонує так званий, γ -амінобутиратний шунт (цикл Робертса) – утворення бурштинової кислоти з γ -аміномасляної кислоти через проміжну стадію бурштинового альдегіду [23–25].

Екзогенне введення сукцинату виявилось достатнім для поповнення пулу органічних кислот циклу Кребса. Найактивніше екзогенний сукцинат захоплюється печінкою, що супроводжується підвищенням її детоксикуючої активності. Біодоступність сукцинату збільшується при комбінованому введенні з іншими метаболітами, які сприяють його кращому надходженню в клітини. Застосування органічних похідних сукцинату також полегшує його проникнення крізь біологічні мембрани. До числа транспортних форм бурштинової кислоти відносять її натрієві солі, метилові ефіри, комплекси з N-(1-дезоксидеглюцитол-1-іл)-N-метиламмонієм. При дисоціації або відщипленні молекули сукцинату основна частина молекули може вбудовуватися у фосфоліпідну мембрану, впливаючи на її фізико-хімічні властивості, а сукцинат використовується безпосередньо дихальним ланцюгом як енергетичний субстрат. При застосуванні фізіологічних доз бурштинової кислоти відмічається пряма дія на клітинний метаболізм і транспорт вільного кисню в тканини [26, 27].

Бурштинова кислота є антиоксидантом спрямованої мітохондріальної дії. Антиоксидантний ефект реалізується за рахунок активації поглинання та зниження концентрації кисню в цитозолі клітин, що перешкоджає утворенню його агресивних форм. Сполука запобігає накопиченню напіввідновленої форми коензиму Q – генератора супероксид-аніона, прискорює дезактивацію ксантиноксидази – джерела вільних радикалів; знижує концентрацію первинних (дієнових кон'югатів) та вторинних (малонового діальдегіду) продуктів перекисного окиснення ліпідів; підвищує утилізацію заліза за рахунок утворення комплексів, які швидко всмоктуються в тонкому кишківнику. Відмічається позитивний вплив на регуляцію активності супер-

оксиддисмутази, каталази, глутатіонпероксидази [27–30]. В умовах експериментального шоку та в постреанімаційному періоді бурштинова кислота знижувала рівень вільнорадикальних процесів у мозку й сироватці крові, ослаблювала деструкцію мембранних елементів нейронів і сприяла повному відновленню функцій і структури мозку [30, 31].

Гіпоксія й пошкодження мітохондрій є ключовою ланкою патогенезу при критичних станах будь-якої етіології. На початковому етапі гіпоксії в мітохондріях зменшується швидкість аеробного окиснення і окисного фосфорилування, що призводить до втрати функціональних можливостей клітини за рахунок значного зниження запасів аденозинтрифосфорної кислоти й збільшення концентрації аденозин ди- і монофосфату [23, 26]. Антигіпоксичний ефект сполуки базується на низькій чутливості системи окиснювання бурштинової кислоти до дефіциту кисню, її впливом на вміст медіаторних амінокислот, а також за рахунок збільшення вмісту γ -аміномасляної кислоти в клітинах мозку, зменшення агрегації тромбоцитів, що в свою чергу підвищує реологічні властивості крові та мікроциркуляцію органів та тканин [22, 24, 29]. Встановлено ефективність використання похідних бурштинової кислоти при лікуванні внутрішньоутробної гіпоксії та гіпоксії новонароджених [31, 32].

Відомо, що сукцинат виступає потужним ендокринним стимулом за рахунок експресії специфічних мембранних рецепторів GPR91 (SUCNR1), розташованих у багатьох органах та тканинах. Як ліганд сукцинат впливає на порушення енергетичного балансу, пов'язаного насамперед з гіпоксією і гіперглікемією. У разі гіперглікемії відмічається інгібування ліполізу, що попереджає надходження вільних жирних кислот у кров [25, 33]. В експериментальних дослідженнях впливу бурштинової кислоти на клітинну структуру органів шляхом мікроперфузії буферним розчином сукцинату зафіксовано наступні зміни: у печінці – стимуляція репаративних процесів, але в

надмірних кількостях формувалися фіброзні зміни; у міокарді – регуляція апоптозу клітин за умов ішемії та гіпоксії завдяки сукцинатзалежній активації простагландинової системи і антиаритмічна дія за рахунок підвищення вмісту іонів кальцію в цитозолі міокардіоцитів; у нирках – вплив на формування гломерулярної гіперфільтрації та ренін-залежної артеріальної гіпертензії [34–36].

При дослідженні радіопротекторної дії бурштинової кислоти встановлено, що підвищення радіорезистентності організму після введення сукцинату супроводжується підвищеннями інтенсивності клітинного дихання в селезінці й кістковому мозку, а також резистентності мітохондрій до перекисної деградації [22, 29, 37].

Порушення енергетичної функції мітохондрій відіграє важливу роль у патогенезі атеросклерозу, цукрового діабету, нейродегенеративних захворювань (хвороба Альцгеймера, хвороба Паркінсона) і раку [37, 38].

На моделі експериментального діабету встановлена антикетогенна дія бурштинової кислоти, яка реалізується за рахунок активації окисних процесів, усунення надлишку ацетил-коензиму А, зниження рівня ліпідів та їх метаболітів, стимуляції транспорту глюкози в периферичні тканини. Похідні бурштинової кислоти стимулюють біосинтез проінсуліну, підвищують інсулінотропну активність цукорознижуючих препаратів, захищають β -клітини від цитотоксичної агресії імунологічних та хімічних факторів [21, 28, 39, 40].

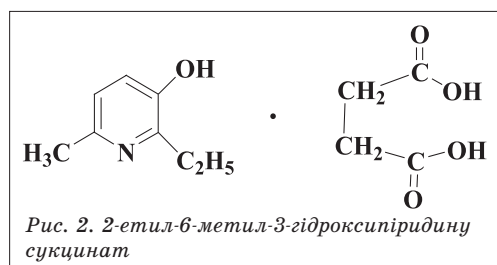
Бурштинова кислота проявляє неспецифічну антитоксичну активність. Антидототерапія сукцинатовмісними препаратами є ефективною в разі гострих отруєнь сурогатами алкоголю, наркотичними речовинами, отруєнь, пов'язаних з надзвичайними ситуаціями на промислових об'єктах, військових базах. У роботах вітчизняних авторів відзначено вплив сукцинату на підвищення стійкості організму до токсичної дії лікарських речовин, алюмінію, тетрахлорметану, кварцевого пилу та низки інших екотоксикантів [24, 39, 40, 42–44].

Дослідження останніх років показали наявність у бурштинової кислоти біологічної активності з унікальним сполученням проявів: відносно здорового організму сукцинати виступають у ролі адаптагенів, а при наявності патологічних проявів проявляють терапевтичний ефект. Енергетична підтримка активності систем забезпечення адаптації за рахунок ГАМК-шунта нервової тканини забезпечує антистресорну дію, за рахунок шунта метилмалонатного шляху окиснювання жирних кислот – протисклеротичні властивості. Активація системи утворення й використання бурштинової кислоти ефективно підвищує функціональні можливості організму при старінні, позитивно впливає на процеси імунного захисту при вірусних інфекціях (герпес, краснуха) [24, 25, 28, 45]. Застосування сукцинату натрію після інтенсивних фізичних навантажень у спортсменів знижує метаболічний ацидоз, проявляє антистресовий ефект [46].

Але введення екзогенної бурштинової кислоти в організм не завжди досить ефективно в зв'язку з низькою проникністю крізь біологічні мембрани, тому широке застосування в клінічній практиці знаходять препарати, що містять у своєму складі її різноманітні деривати.

Поєднання емоксипіну, похідного 3-оксипіридину та сукцинату призвело до створення препарату мексидол (рис. 2).

Здатність 3-оксипіридинів змінювати фізико-хімічні властивості клітинних мембран та активність мембранозв'язаних ферментів впливає на транспортну та метаболічну функцію мембран, підвищує їхню проникність для сукцинату й полегшує його доступність до ферментів дихального ланцюга [47]. Окрім властивостей, притаманних



бурштиновій кислоті, мексидол стабілізує мембрани клітин крові, знижуючи ймовірність розвитку гемолізу, підвищує рівень відновлених нуклеотидів, підсилює антиоксидантний захист клітини [48, 49].

Введення препарату поліпшує функціональний стан ішемізованого міокарда при інфаркті, відновлює скорочувальну функцію серця й підвищує ефективність проведеної терапії [50]. За умов критичного зниження коронарного кровотоку мексидол нормалізує метаболічні процеси, сприяє збереженню структурно-функціональної організації та фізіологічних функцій кардіоміоцитів, підвищує антиангінальну активність нітропрепаратів, проявляє виражену антиаритмічну дію, зменшує кардіодепресивну і гіпотензивну дію антиаритмічних препаратів [48–51].

У неврології одним з перспективних шляхів відновлення енергетичного стану нейронів і клітин глії в умовах гіпоксії є стимуляція метаболічного ланцюга циклу Кребса, що забезпечується використанням сукцинатвмісних препаратів. Препарати бурштинової кислоти проявляють ноотропну та протисудомну дію, сприяють збереженню структурно-функціональної організації біомембран, поліпшують синаптичну передачу імпульсів; підвищують концентрацію дофаміну в головному мозку, посилюють компенсаторну активацію аеробного гліколізу [52–54].

За гострого стресу мексидол запобігає підвищенню активності ферментів-маркерів ушкодження гепатоцитів (АлАТ й альдолази) та епітелію жовчних ходів (лужної фосфатази та γ -глутамат-транспептидази), знижує рівень білірубіну, покращує дезінтоксикаційну функцію печінки. Ці ефекти розвиваються на фоні пригнічення перекисного окиснення ліпідів та корекції співвідношення піруват/лактат у печінці в бік пірувату. У досліджах *in vitro* даний препарат має прямий вплив на процеси гліколізу та ліпопероксидації в гепатоцитах. Визначено, що цей вплив дозозалежний, і мексидол має найбільшу широту ефективних концентрацій порівняно з пірацетамом та церебролізином [55].

При гострому панкреатиті застосування мексидолу зменшує ферментативну токсемію й ендогенну інтоксикацію [49].

Бурштинова кислота в комплексному застосуванні з силімарином відновлює порушення метаболічних процесів у головному мозку при печінковій недостатності; з аскорбіновою кислотою – сприяє засвоєнню заліза в організмі; з мілдронатом – посилює антигіпоксичний та протиішемічний потенціал і доповнює його антиатерогенною дією [39].

Фармакологічні властивості сукцинату посилюються введенням піридоксальфосфату за рахунок регулювання метаболічних реакцій, що призводять до утворення ендогенної бурштинової кислоти [24, 49].

Останніми роками в медичній літературі все частіше з'являються повідомлення про клінічне застосування реамберину та ремаксолу. До складу цих препаратів входить натрія N-метилглюкамінова сіль бурштинової кислоти, уперше описана й синтезована в 1932 році [24, 41, 49].

Уведення в схему лікування реамберину (N-(1-дезоксид-D-глюцитол-1-іл)-N-метиламоній натрію сукцинату), що проявляє гепатопротекторні, дезінтоксикаційні, антигіпоксичні властивості, поліпшувало антиоксидантну функцію печінки, сприяло регенерації гепатоцитів, знижувало ендогенну інтоксикацію та прояви печінкової недостатності [56, 57].

Препарати бурштинової кислоти використовують у комплексній терапії хвороб нирок. Їхнє застосування на експериментальних моделях сечокам'яної хвороби призводило до вираженої нефропротекторної дії: нормалізації вмісту загального білка, креатиніну й сечовини в плазмі крові щурів, усунення гіперглікемії та глюкозурії [58].

Широко застосовують сукцинатовмісні препарати в ендокринології.

Досліджено динаміку показників гормонального статусу та активності ферментативної ланки антиоксидантної системи в пацієнтів з вперше виявленим дифузним токсичним зобом (хворобою Грейвса) при стандартному лікуванні та використанні реамберину.

Відзначається прискорення нормалізації показників гормонального статусу і вільнорадикального окиснення, зменшення терміну госпіталізації пацієнтів, ефективності хірургічного лікування [40, 49, 59].

Ефективним виявилось застосування розчину реамберину у хворих з синдромом поліорганної недостатності, що розвивається на фоні критичних станів, пов'язаних з гіпоксичними факторами (клінічна смерть, наркозні ускладнення, циркуляторні гіповолемічні розлади з вторинною гіпоксією), у післяопераційному періоді [31]. Відмічено його ефективність при відновленні компенсаторно-адаптаційних функцій організму. Застосування реамберину в перед- та постперфузійному періоді зменшує ймовірність виникнення «реперфузійного синдрому», сприяє більш швидкому усуненню ендотоксемії та системної запальної реакції [41, 49].

Внутрішньовенне введення цитофлавіну (комплексу N-метил-глюкаміну, рибоксину, нікотинаміду та рибофлавін-5-мононуклеотиду) хворим на вірусний гепатит знижувало рівень АлАТ і білірубину, відновлювало показники тіолдисульфідної рівноваги. Застосування препарату в післяопераційному періоді у хворих з розлитим перитонітом поліпшувало утилізацію кисню тканинами, зменшувало ступінь гіпоксії, рівень ендогенної інтоксикації, активність перекисного окиснювання. Встановлено позитивний вплив препарату при атеросклеротичних ураженнях судин нижніх кінцівок та міастенії [49, 60, 61].

При УФ опроміюванні введення експериментальним тваринам сукциновмісних препаратів ремаксолу і цитофлавіну призводило до стабілізації процесів пероксидації та підвищення активності основних компонентів антиоксидантної системи [62].

Комбінація основних кардіологічних препаратів з новими похідними бурштинової кислоти («Янтавіт») дозволяє суттєво зменшити дози сечогінних засобів і серцевих глікозидів, кількість прийнятих препаратів, підвищити тривалентність їхньої дії [24, 49].

Уведення фармакологічних засобів на основі бурштинової кислоти й хіто-

зану, зокрема, хітозану сукцинату, дозозалежно знижує ступінь метаболічних пошкоджень та розвиток окиснювального стресу при постішемичній реперфузії в щурів. Нейропротекторний та антиоксидантний ефекти пов'язані зі зниженням у тканинах мозку рівня лактату та цитрату до контрольних значень [63].

Експериментально доведено, що поєднання поліфенолів і бурштинової кислоти проявляє неселективну антимікробну дію відносно грамположитивних, грамнегативних бактерій і дріжджоподібних грибів [64].

Противухлинний ефект притаманний імідам 5-іліденроданін-3-сукцинатних кислот, імовірний механізм дії яких полягає у зв'язуванні з комплексом ВcI-XL-ВНЗ [49].

Курсове введення динатрієвої солі N-сукциноіл-S-(6-етокси-2-метилхінолін-4-іл)-L-цистеїну на моделі токсичного гепатиту стабілізувало структуру гепатоцитів, прискорювало відновлення ушкодженої паренхіми печінки. Встановлено, що активність значною мірою залежить від природи замісників у шостому положенні хіноліну та в ациламінному залишку L-цистеїну. Цитопротекторні властивості підтверджено дослідженнями перекисного, кислотного та осмотичного гемолізу еритроцитів [65]. На підставі змін вольтамперних кривих процесу відновлення кисню встановлено, що механізм гепатопротекторної дії динатрієвої солі N-сукциноіл-S-(6-етокси-2-метилхінолін-4-іл)-L-цистеїну реалізується за рахунок антирадикальних та антиоксидантних властивостей [66]. Відмічено значну протизапальну активність сполуки на моделях карагенінового та формалінового набряку [18].

З метою розширення арсеналу ефективних малотоксичних біологічно активних сполук з комплексною церебропротекторною дією синтезовані S-піридинзаміщені L-цистеїну та їхні структурні аналоги. Динатрієва сіль 2-(піридин-4-ілтїо)бурштинової кислоти проявляє виражену ноотропну, антигіпоксичну, антиоксидантну та антидепресивну активність [67]. Антидепресивну дію пов'язують зі значною анти-

оксидантною активністю бурштинової кислоти і структурною схожістю S-похідних піридину з вітаміном B₆, який бере участь у синтезі серотоніну [68].

Сфера використання препаратів бурштинової кислоти різноманітна. Вона включає кардіологію, неврологію, ендокринологію, токсикологію та наркологію, реабілітаційну медицину. Важливими напрямками сучасних досліджень похідних бурштинової кислоти залишаються фармакологічна корекція змін метаболізму при гіпоксичних, ішемічних, токсичних ушкодженнях та впливі негативних факторів навколишнього середовища, а також підвищення biodоступності сукцинату шляхом поєднання з гетероциклічними сполуками, що сприяють його кращому проникненню в клітину.

Бурштинова кислота характеризується широким спектром фармаколо-

гічних ефектів та має унікальну різнобічність проявів біологічної активності. Тому використання бурштинової кислоти та її похідних для синтезу нових біологічно активних речовин і дослідження взаємозв'язку «структура – біологічна дія» є актуальним та перспективним.

Висновки

Проаналізовано властивості та механізми дії бурштинової кислоти та її препаратів. Огляд наукових публікацій свідчить, що поєднання азотовмісних гетероциклічних сполук та бурштинової кислоти призводить до появи нових ефектів і посилення біологічної дії.

Аналіз наукових досліджень підтверджує актуальність продовження пошуку, моделювання та дослідження нових ефективних сукцинатовмісних біологічно активних сполук метаболічного типу дії.

1. Хімія та біологічна активність 2(4)-тіохінолінів і 9-тіоакридинів / О. А. Бражко, Л. О. Омелянчик, М. П. Завгородній, О. О. Мартиновський. – Запоріжжя : Запорізький нац. ун-т, 2013. – 239 с.
2. A tissue-selective nonsteroidal progesterone receptor modulator: 7,9-difluoro-5-(3-methylcyclohex-2-enyl)-2,2,4-trimethyl-1,2-dihydro-chromeno[3,4-f]quinoline / Bijan Pedram; Arjan van Oeveren; Keith B Marschke [et al.] // Journal of medicinal chemistry. – 2008. – V. 51, № 13. – P. 3696–3699.
3. Лю Янян. Синтез новых средств борьбы с микобактериозами на основе гидразидов 1-R-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновых кислот: дис. канд. фармацевт. наук: 15.00.02 / Лю Янян. Нац. фармацевт. ун-т. – Харьков, 2010. – 165 с.
4. Карпенко Ю. В. Комп'ютерний прогноз біологічної активності похідних 2-метил(феніл)-6,9-епоксибензо[*g*]хіноліну-4,5,10-тріону та 5-метил-(1,2,4-тріазоло[4,3-*a*]хіноліну) / Карпенко Ю. В., Бражко О. А., Омелянчик Л. О. // Актуал. питання фармацевт. і мед. науки та практики. – 2015. – № 1. – С. 66–70.
5. Синтез, строение и противотуберкулезная активность п-г-амидов 4-гидрокси-1-изо-бутил-2-оксо-1,2,5,6,7,8-гексагидрохинолин-3-карбоновой кислоты / Украинец И. В., Моспанова Е. В., Головченко О. С. [та ін.] // Журнал органічної та фармацевтичної хімії. – 2011. – Т. 9, № 2 (34). – С. 38–43.
6. 4-N-, 4-S-, and 4-O-Chloroquine Analogues: Influence of Side Chain Length and Quinolyl Nitrogen pKa on Activity vs Chloroquine Resistant Malaria / Jayakumar K. Natarajan, John N. Alumasa, Kimberly Yearick [et al.] // Journal of Medicinal Chemistry, English. – 2008. – V. 51, № 12. – P. 3466–3479.
7. Kazi S. A. Synthesis of quinoline thioethers as novel small molecule enhancers of monoclonal antibody production in mammalian cell culture / Kazi S. A., Kelso G. F., Harris S. // Tetrahedron. – 2010. – V. 66, № 48. – P. 9461–9467.
8. 4-Anilino-7-pyridyl-3-quinolinecarbonitriles as Src kinase inhibitors / Nan Zhang, Biqi Wu, Boschelli Frank [et al.] // Bioorganic & medicinal chemistry letters. – 2009. – V. 19, № 17. – P. 5071–5074.
9. Антиоксидантна та церебропротекторна дія N-, S-вмісного похідного хіназолону за гострої ішемії головного мозку в щурів / Губський Ю. І., Беленічев І. Ф., Коваленко С. І. [та ін.] // Укр. біохім. журн. – 2012. – Т. 84, № 5. – С. 89–96.
10. Avetisyan A. A. Synthesis of 1-[2-Methyl-6(8)-R-quinolin-4-yl] thiosemicarbazides / Avetisyan A. A., Aleksanyan I. L., Ambartsumyan L. P. // Russian Journal of Organic Chemistry. – 2010. – V. 46, № 4 – P. 560–564.
11. Кравцова В. В. Пошук нових місцевоанестезуючих засобів в ряду амідованих похідних оксохінолін-3-карбонових кислот: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. фармацевт. наук: 15.00.02 «Фармацевтична хімія і фармакогнозія» / Кравцова Вікторія Володимирівна. Нац. фармацевт. ун-т. – Харьков, 2011. – 20 с.

12. *Brazhko O. O.* The biological activity of 4-thioquinolines (Review) / *Brazhko O. O.* // Вісник Запорізького нац. ун-ту. – 2014. – № 2. – С. 225–236.
13. Створення потенційного нейропротектора (В-34) на основі 3-(8-метокси-2-метилхінолін-4-ілтіо)-2-гідроксипропанової кислоти / *Генчева В. І., Омелянчик Л. О., Завгородній М. П.* [та ін.] // Вісник Запорізького нац. ун-ту. – 2015. – № 1. – С. 164–173.
14. Синтез і біологічна активність нових похідних 6-бромо-2-метил-4-сульфанілхінолінів / *Бражко О. О., Омелянчик Л. О., Лабенська І. Б.* [та ін.] // *Ukrainica Bioorganica Acta.* – 2014. – № 2 – Р. 15–22.
15. *Бражко О. А.* Біологічно активні похідні хіноліну та акридину з азото- та сірковмісними функціональними групами: дис. доктора біол. наук: *02.00.10 «Біоорганічна хімія»* / *Бражко Олександр Анатолійович.* Інститут біоорганічної та нафтохімії НАН України. – Київ, 2005. – 456 с.
16. Виртуальний скринінг та синтез нових N-ацильних похідних S-(2-метилхінолін-4-іл)-L-цистеїну як потенційних біорегуляторів направленої дії / *Уліщенко Є. О., Бражко О. А., Омелянчик Л. О.* [та ін.] // *Мед. хімія.* – 2012. – Т. 14, № 3 (52). – С. 94–99.
17. Дослідження протизапальної активності N-ацильних похідних S-(2-метилхінолін-4-іл)-L-цистеїну / *Лабенська І. Б., Бражко О. А., Омелянчик Л. О.* [та ін.] // *Запорожський медичинський журнал.* – 2011. – Т. 13, № 5. – С. 143–146.
18. Пат. 93850 Україна, МПК C07D 401/12. N,S-біс(2-метилхінолін-4-іл)цистеаміни та їхніх солі / *О. А. Бражко, М. М. Корнет, М. П. Завгородній (Україна)* № а 2010 13724; Заявл. 19. 11. 10; Опубл. 10. 03. 11. – Бюл. № 5.
19. Вивчення потенційних радіопротекторів – S-гетерил-модифікованих тіолів / *Узленкова Н. Е., Бражко О. А., Корнет М. М.* [та ін.] // *Укр. радіол. журн.* – 2014. – Т. XXII, вип. 1. – С. 56–61.
20. *Галенко-Ярошевский П. А.* Очерки фармакологии средств метаболической терапии / *П. А. Галенко-Ярошевский, И. С. Чекман, Н. А. Горчакова.* – Москва : Медицина, 2001. – 240 с.
21. Regulation of insulin secretion and proinsulin biosynthesis by succinate/ *Attali V., Parnes M., Ariav Y.* [et al.] // *Endocrinology.* – 2006. – V. 147, № 11. – P. 5110–5118.
22. Янтарна кислота і її застосування в медицині. Частина I / *Смирнов А. В., Нестерова О. Б., Голубев Р. В.* // *Нефрологія.* – 2014. – № 2. – С. 33–41.
23. *Биохимия человека в 2 т. / Марри Р., Греннер Д., Мейес П.* [и др.]. – Москва : Мир, 2009. – Т. 1. – С. 181–188.
24. *Алексеева Л.* Янтарная кислота – основное действующее вещество новых метаболических препаратов / *Алексеева Л., Петров А., Саватеева Т.* // *Врач.* – 2001. – № 12. – С. 29–30.
25. *Ariza A. C.* The succinate receptor as a novel therapeutic target for oxidative and metabolic stress-related condition / *Ariza A. C., Deen P. M. T., Robben J. H.* // *Front. Endocrinol. (Lausanne).* – 2012. – V. 3, № 22. – P. 1–8.
26. *Зарубина И. В.* Принципы фармакотерапии гипоксических состояний антигипоксантами – быстродействующими корректорами метаболизма / *Зарубина И. В.* // *Обзоры по клин. фармакол. и лекарственной терапии.* – 2002. – Т. 1, № 1. – С. 19–28.
27. *Розенфельд А. С.* Теоретико-методологические аспекты действия сукцината при спортивных нагрузках и гипоксии / *А. С. Розенфельд, Е. И. Маевский.* – Екатеринбург : Изд-во ГОУ ВПО «Рос. гос. проф.-пед. ун-т», 2007. – 174 с.
28. *Saravanan R.* Succinic acid monoethyl ester, a novel insulinotropic agent: effect on lipid composition and lipid peroxidation in streptozotocin-nicotinamide induced type 2 diabetic rats / *Saravanan R., Pari L.* // *Mol. Cell. Biochem.* – 2007. – V. 296, № 1–2. – P. 165–176.
29. *Коваль Н. І.* Вплив поєднаного застосування пірацетаму і кислоти бурштинової на показники прооксидантно-оксидантного гомеостазу та активність мітохондріальних ферментів у щурів за умов експериментальної тканинної гіпоксії / *Коваль Н. І., Кліщ І. М.* // *Фармацевтичний часопис.* – 2013. – № 3. – С. 25–28.
30. Антиоксидантная энергокоррекция при острой и хронической цереброваскулярной патологии / *Силина Е. В., Румянцева С. А., Афанасьев В. В.* [и др.] // *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова.* – 2013. – Т. 113, № 10. – С. 88–94.
31. *Лазарев В. В.* Влияние сукцинатсодержащего раствора на уровень основного обмена в периоперационном периоде у детей / *Лазарев В. В., Ермолаева К. Р., Кочкин В. С.* // *Анестезиология и реаниматология.* – 2015. – № 1. – С. 38–46.
32. *Денисюк О. М.* Застосування бурштинової кислоти для посилення протигіпоксичного ефекту антигіпоксантів / *Денисюк О. М., Степанюк Г. І.* // *Медична хімія.* – 2014. – Т. 16, № 4. – С. 97.
33. *Пегова Р. А.* Фармацевтические композиции гиполипидемического действия эфирных уксусной и янтарной кислот бетулина / *Пегова Р. А., Жильцова О. Е., Клубукова И. Н.* // *Медицинский альманах.* – 2015. – № 3. – С. 216–219.
34. Succinate is a paracrine signal for liver damage / *Correa P., Kruglov E., Thompson M.* [et al.] // *J. Hepatol.* – 2007. – V. 47, № 2. – P. 262–269.
35. Succinate modulates Ca(2+) transient and cardiomyocyte viability through PKA-dependent pathway / *Aguar C. J., Andrade V. L., Gomes E. R.* [et al.] // *Cell. Calcium.* – 2010. – V. 47, № 1. – P. 37–46.
36. Activation of the succinate receptor GPR91 in macula densa cells causes renin release / *Vargas S. L., Toma I., Kahg J. J.* [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2009. – V. 20, № 5. – P. 1002–1011.

37. Camara A. K. Potential therapeutic benefits of strategies directed to mitochondria / Camara A. K., Lesnfsky E. J., Stowe D. F. // *Antioxid. Redox. Signal.* – 2010. – V. 13, № 3. – P. 279–347.
38. Archer S. L. Mitochondrial dynamics -mitochondrial fission and fusion in human diseases // *N. Engl. J. Med.* – 2013. –V. 369, № 23. – P. 2236–2251.
39. Белоусов Ю. Б. Современный подход к цитопротекторной терапии. Методическое пособие для врачей / Ю. Б. Белоусов. – Москва, 2010. –30 с.
40. Пшениснoв К. В. Применение растворов сукцината в комплексной интенсивной терапии диабетического кетоацидоза у детей (случай из практики) / Пшениснoв К. В., Александрoвич Ю. С. // *Неотложная медицина.* – 2014. – № 2. – С. 32–36.
41. Орлов Ю. П. Роль сукцинатов при критических состояниях / Орлов Ю. П., Говорова Н. В. // *Общая реаниматология.* – 2014. – № 6. – С. 65–78.
42. Клинико-лабораторная оценка эффективности лечения больных с терминальной стадией почечной недостаточности с использованием хронического гемодиализа и ацидосукцината / Смирнов А. В., Нестерова О. Б., Суглобова Е. Д. [и др.] // *Тер. архив.* – 2013. – Т. 85, № 1. – С. 69–75.
43. Эффективность ремаксола и адеметионина при сочетанном экспериментальном поражении печени противотуберкулезными препаратами резервного ряда и алкоголем / Суханов Д. С., Артюшкова Е. Б., Дудка В. Т. [и др.] // *Туберкулез и болезни легких.* – 2014. – № 4. – С. 59–62.
44. Влияние иммунотропных препаратов на репаративные процессы в легких при химиотерапии экспериментального лекарственно устойчивого туберкулеза / Виноградова Т. И., Витовская М. Л., Заболотных Н. В. [и др.] // *Экспериментальная и клиническая фармакология.* – 2014. – № 7. – С. 11–15.
45. Розробка таблетованої лікарської форми, що містить екстракт ехінацеї пурпурової та бурштинову кислоту / Цокало І. Є., Зайцев О. І. // *Фармацевтичний часопис.* – 2011. – № 2. – С. 45–49.
46. Чернев О. В. Вплив курсового призначення сукцинату натрію на функціональний стан та загальну фізичну працездатність організму футболістів під час навчально-тренувальних зборів / Чернев О. В. // *Science Rise.* – 2015. – Т. 3, № 9. – С. 16–24.
47. Смирнов Л. Д. 3-оксипроизводные шестичленных азотистых гетероциклов. Синтез, ингибирующая активность и биологические свойства / Смирнов Л. Д., Дюмаев К. М. // *Хим.-фарм. ж.* – 1982. – Т. 16, № 4. – С. 28–44.
48. Использование метаболических средств в комплексной терапии ишемической болезни сердца / Стаценко М. Е., Туркина С. В., Лемперт Б. А. [и др.] // *Леч. врач.* – 2012. – № 3. – С. 81–84.
49. Янтарная кислота и ее применение в медицине. Часть II. Применение янтарной кислоты в медицине / Смирнов А. В., Нестерова О. Б., Голубев Р. В. [и др.] // *Нефрология.* – 2014. – № 4. – С. 12–24.
50. Влияние изменения метаболического и антиоксидантного статуса миокарда на выраженность его ишемического и реперфузионного поражения / Сыренский А. В., Галагудза М. М., Егорова Е. И. [и др.] // *Рос. физиол. журнал им. Сеченова.* – 2008. – Т. 94, № 10. – С. 1171–1180.
51. Соколов А. С. Эффективность метаболической терапии в комплексном лечении острого коронарного синдрома / Соколов А. С., Шульженко А. В. // *Український журнал екстремальної медицини ім. Г. О. Можаяєва.* – 2012. – Т. 13, № 3. – С. 22–25.
52. Применение мексидола в остром периоде ишемического инсульта / Новикова Л. Б., Шарфутдинова Л. Р., Шарапова К. М. // *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова.* – 2013. – Т. 113, № 9. – С. 83–85.
53. Применение сукцинатов для коррекции метаболических нарушений в зоне ишемической полутени у пациентов с инсультом / Одинак М. М., Янишевский С. Н., Цыган Н. В. [и др.] // *Неврологический вестник.* – 2014. – № 4. – С. 26–31.
54. Никонов В. В. Коррекция энергетического гомеостаза в остром периоде сочетанной черепно-мозговой травмы / Никонов В. В., Павленко А. Ю., Белецкий А. В. // *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова.* – 2013. – Т. 113, № 7. – С. 32–36.
55. Стельмах В. В. Метаболические корректоры на основе янтарной кислоты как средства патогенетической терапии при хронических вирусных гепатитах / Стельмах В. В., Радченко В. Г., Козлов В. К. // *Тер. архив.* – 2011. – Т. 83, № 2. – С. 67–70.
56. Возможности «ремаксол» для профилактики токсических гепатитов при химиотерапии онкологических больных / Черенков В. Г., Петров А. Б., Васильева Т. М. [и др.] // *Вопросы онкологии.* – 2013. – Т. 59, № 3. – С. 369–374.
57. Применение инфузионного раствора ремаксол в комплексном лечении больных лептоспирозом / Лебедев В. В., Журавлев А. Ю., Зотов С. В. [и др.] // *Терапевтический архив.* – 2013. – Т. 85, № 11. – С. 58–61.
58. Трашков А. П. Метаболическая терапия мочекаменной болезни на различных моделях поражения почек у крыс / Трашков А. П., Васильев А. Г., Коваленко А. Л. // *Экспериментальная и клиническая фармакология.* – 2015. – № 3. – С. 22–26.
59. Якубовский С. В. Использование сукцинатосодержащих препаратов в комплексном лечении пациентов с диффузным токсическим зобом / Якубовский С. В., Кондратенко Г. Г., Попова И. И. // *Клиническая медицина.* – 2014. – № 8. – С. 50–53.

60. *Мазина Н. К.* Клиническая эффективность сукцинатсодержащего инфузионного препарата при фармакотерапии поражений печени разного генеза: результаты метаанализа / Мазина Н. К., Мазин П. В., Суханов Д. С. // Терапевтический архив. – 2013. – Т. 85, № 1. – С. 56–61.
61. *Дрозд О. А.* Эффективность озонотерапии и цитофлавина в комплексном лечении миастении / Дрозд О. А., Ефремов В. В., Дударев И. В. // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2013. – Т. 113, № 1. – С. 46–49.
62. Влияние сукцинатсодержащих препаратов на интенсивность процессов перекисидации в условиях ультрафиолетового облучения / Доровских В. А., Ли О. Н., Симонова Н. В. [и др.] // Дальневосточный медицинский журнал. – 2014. – № 4. – С. 85–89.
63. Влияние соединений на основе янтарной кислоты и хитозана на активность аконитатгидратазы и содержание цитрата в тканях крыс при ишемии/реперфузии головного мозга / Сафонова О. А., Попова Т. Н., Сливкин А. И. [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. – 2014. – № 12. – С. 3–6.
64. Изучение антимикробной активности некоторых двухосновных карбоновых кислот в сочетании с прополисом / Шишкова Ю. С., Симонян Е. В. Абрамовских О. С. [и др.] // Медицинский альманах. – 2014. – № 1. – С. 99–101.
65. *Лабенська І. Б.* Прогноз біологічної активності сполук як основа для пошуку нових біорегуляторів в ряду N-ацильних похідних S-(2-метилхінолін-4-іл)-L-цистеїну / Лабенська І. Б. // Питання біоіндикації та екології. – 2013. – Вип. 18, № 2. – С. 314–324.
66. Залежність біологічної активності N-ацильних похідних 6-алокси-2-метил-4-меркаптохіноліну від природи замісників у шостому положенні гетероциклу / Лабенська І. Б., Шаповал Г. С., Кругляк О. С. [та ін.] // Укр. біохім. журн. – 2010. – Т. 82, № 3. – С. 49–54.
67. Пат. №100654, Україна, МПК C07D213/16; C07C55/10; C07C153/01. Динатрієва сіль 2-(піридин-4-ілтіо)бурштинової кислоти, що має антиоксидантну, антигіпоксичну, антидепресивну та ноотропну активність / Ю. Ю. Петруша, Л. О. Омелянчик, І. Ф. Беленічев (Україна) – № а 201203302; Заявл. 20.03.12; Опубл. 10.01.13. – Бюл. №1.
68. *Петруша Ю. Ю.* Дослідження антидепресивної активності динатрієвої солі 2-(піридин-4-ілтіо) бурштинової кислоти / Петруша Ю. Ю. // Науковий вісник Східноєвропейського нац. університету імені Лесі Українки. – 2015. – № 2. – С. 189–193.

І. Б. Лабенська

Бурштинова кислота – потенційний фармакофор при моделюванні нових біорегуляторів на основі азотовмісних гетероциклів

В огляді літератури відображено сучасний погляд на проблему моделювання, створення та застосування біологічно активних речовин метаболічного типу дії. Цікавим і важливим у практичному відношенні фармакофором виступає бурштинова кислота та її солі – фізіологічний субстрат циклу трикарбонових кислот та ланцюга мітохондріального окиснення. Сукцинат метаболізується в мітохондріях активніше, ніж будь-який інший субстрат циклу Кребса, що й визначає значний діапазон біологічної активності. За результатами численних клінічних досліджень відомо, що препарати бурштинової кислоти наділені низкою орґано- і цитопротективних ефектів та знаходять застосування в різних галузях медицини. Протягом багатьох років їх використовують у кардіології, неврології, токсикології, педіатрії, хірургії, відновній медицині. Унікальне поєднання властивостей бурштинової кислоти виступати щодо здорового організму як адаптоген, а при наявності патологічних змін проявляти терапевтичний ефект вказує на доцільність екзогенного введення сполуки. Використання сукцинатовмісних сполук є патогенетично обґрунтованим і ефективним як для монотерапії, так і в поєднанні з іншими препаратами.

Результати експериментальних досліджень речовин, які поєднують у своїй структурі гетероциклічну систему і похідні бурштинової кислоти, вказують на перспективність синтезу та біологічного скринінгу сполук даного ряду.

У статті проаналізовано властивості й механізми дії бурштинової кислоти та її препаратів. Огляд наукових публікацій свідчить про те, що поєднання азотовмісних гетероциклічних сполук і бурштинової кислоти призводить до появи нових ефектів і посилення біологічної дії. Аналіз наукових робіт підтверджує актуальність продовження моделювання, синтезу та дослідження нових ефективних сукцинатовмісних біологічно активних речовин метаболічного типу дії.

Ключові слова: бурштинова кислота, біологічна дія, азотовмісні гетероцикли

И. Б. Лабенская

Янтарная кислота – потенциальный фармакофор при моделировании новых биорегуляторов на основе азотсодержащих гетероциклов

В обзоре литературы отражен современный взгляд на проблему моделирования, создания и применения биорегуляторов метаболического типа действия. Интересным и важным в практическом отношении фармакофором выступает янтарная кислота и ее соли – физиологический суб-

страт цикла трикарбоновых кислот и цепи митохондриального окисления. Сукцинат метаболизируется в митохондриях активнее, чем любой другой субстрат цикла Кребса, что и определяет значительный диапазон биологической активности. Как следует из многочисленных клинических исследований, препараты янтарной кислоты обладают рядом органо- и цитопротекторных эффектов и находят применение в различных областях медицины. На протяжении многих лет их применяют в кардиологии, неврологии, токсикологии, педиатрии, хирургии, восстановительной медицине. Уникальное свойство янтарной кислоты являться адаптогеном для здорового организма, а при наличии патологических состояний оказывать терапевтический эффект указывает на целесообразность длительного экзогенного введения препаратов. Использование сукцинатсодержащих соединений является патогенетически обоснованным и эффективным как для монотерапии, так и в сочетании с другими препаратами.

Результаты экспериментальных исследований веществ, которые объединяют в своей структуре гетероциклическую систему и производные янтарной кислоты, указывают на перспективность синтеза и биологического скрининга соединений данного ряда.

В статье проанализированы свойства и механизмы влияния янтарной кислоты и ее препаратов. Обзор научных публикаций свидетельствует о том, что сочетание азотсодержащих гетероциклических соединений и янтарной кислоты приводит к появлению новых эффектов и усилению биологического действия. Анализ научных работ подтверждает актуальность продолжения моделирования, синтеза и исследования новых эффективных сукцинатсодержащих биорегуляторов метаболического типа действия.

Ключевые слова: янтарная кислота, биологическое действие, азотсодержащие гетероциклы

I. B. Labenska

Succinic acid as a potential pharmacophore for modeling of new bioregulators based on nitrogen containing heterocycles

The review of the literature shows the modern approach to the problem of modeling, development and application of bioregulators of metabolic action. The succinic acid and its salts as physiological substrates of the tricarboxylic acid cycle and the mitochondrial oxidation are interesting and important in practical terms as pharmacophore. Succinate metabolizes in the mitochondrias more actively than any other substrate of the Krebs cycle, that determines the considerable range of biological activity. The evidents of numerous clinical studies show that the drugs which contain succinic acid have a number organo- and cytoprotective effects and find effective application in many fields of medicine. Over the years, they are used in cardiology, neurology, toxicology, pediatrics, surgery, rehabilitation medicine. The unique combination of properties of succinic acid that is an adaptogen in a healthy body and have a therapeutic effect in cases of pathological manifestations refers to expedient of exogenous administration of a compound. The usage of succinate-containing compounds is pathogenetically substantiated and effective as for a monotherapy, and in combination with other drugs.

The results of experimental studies of substances which combine in its structure a heterocyclic system and derivatives of succinic acid indicate the prospects of synthesis and biological screening of such compounds series.

In the article analyzes the characteristics and mechanisms of action of succinic acid and its preparations. Review of scientific publications indicates that the combination of nitrogen-containing heterocyclic compounds and succinic acid leads to the appearance of new effects and the intensification of the biological effect. The analysis of studies confirms the continuation of searching, modeling and research of new effective succinate-containing bioregulators with metabolic type of action.

Key words: succinic acid, biological effects, nitrogen heterocycles

Надійшла: 1 лютого 2016 р.

Контактна особа: Лабенська Ірина Борисівна, кандидат біологічних наук, кафедра хімії, Запорізький національний університет, буд. 66, вул. Жуковського, м. Запоріжжя, 69600.
Тел.: +38 067 932 70 85. Електронна пошта: Labenska@rambler.ru