



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA**

(11) **102971**

(13) **U**

(51) МПК

**A61K 9/08** (2006.01)

## (12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: **u 2015 05484**

(22) Дата подання заявки: **04.06.2015**

(24) Дата, з якої є чинними  
права на корисну  
модель: **25.11.2015**

(46) Публікація відомостей  
про видачу патенту: **25.11.2015, Бюл.№ 22**

(72) Винахідник(и):

**Очеретнюк Анна Олександрівна (UA),  
Яковлева Ольга Олександрівна (UA),  
Заїчко Наталія Валентинівна (UA),  
Мельник Андрій Володимирович (UA),  
Штатько Олена Іванівна (UA)**

(73) Власник(и):

**ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ  
МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМ. М.І.  
ПИРОГОВА,  
вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018 (UA)**

## (54) СПОСІБ КОРЕКЦІЇ МЕТАБОЛІЧНИХ ПОРУШЕНЬ В ЛЕГЕНЯХ ЩУРІВ ПРИ ОПІКОВІЙ ХВОРОБІ

(57) Реферат:

Спосіб корекції метаболічних порушень в легенях щурів при опіковій хворобі передбачає введення лікарських засобів. Проводять внутрішньовенне введення з лікувальною метою нового вітчизняного гіперосмолярного інфузійного розчину HAES-LX-5 % (протягом 5-6 хв.) із розрахунку 10 мл на 1 кг маси щура один раз на добу протягом семи діб.

**UA 102971 U**



Корисна модель належить до медицини, зокрема до фармакотерапії. Може бути використана для корекції стану про-антиоксидантних систем, процесів вільнорадикального окиснення ліпідів і білків у тканинах легень за допомогою нового вітчизняного гіперосмолярного інфузійного розчину HAES-LX-5 % за умов опікової хвороби.

Проблема тяжкої опікової травми для населення України залишається однією із центральних у сучасній медицині. За даними ВООЗ, в мирний час питома вага опікової травми складає від 5,6 до 10 %, і займає третє місце серед інших видів травм. Одним із небезпечних періодів опікової хвороби вважається опіковий шок, який є причиною загибелі до 25 % постраждалих з тяжкими опіками на 1-4 добу після опікової травми. Висока летальність у гострому періоді опікової хвороби обумовлена порушеннями центральної гемодинаміки та мікроциркуляторними розладами, що веде до розвитку поліорганної недостатності. Серед чисельних вісцеральних проявів термічної травми одне із провідних місць займає патологія легень, яка відзначається тяжким клінічним перебігом та, в багатьох випадках, має несприятливе прогностичне значення. "Шокова" легень розвивається при опіковій хворобі протягом 24-48 годин та завершується масивним ураженням легеневої тканини, що є причиною розвитку дихальної недостатності та пневмонії, які найчастіше мають летальні наслідки.

Перспективним напрямком вважається створення і використання для фармакологічної корекції шоківих станів, порушень гемодинаміки та кислотно-лужної рівноваги вітчизняних інфузійних препаратів. Найбільш близьким за технічним вирішенням до способу, що заявляється, є використання уже відомого препарату лактопротейн з сорбітолом [Патент 32467, Україна, МКИ А 61К 9/08.]. Недоліком цього препарату є те, що колоїдною основою препарату є донорський альбумін, що значно ускладнює промисловий випуск препарату та його застосування в клініці, а сучасні технології вірусінактивації препаратів крові не дають виключних гарантій інфекційної безпеки альбуміну.

HAES-LX-5 % - це вітчизняний комплексний колоїдно-гіперосмолярний інфузійний препарат поліфункціональної дії, взятий за прототип, який містить гідроксietильований крохмаль (ГЕК) з  $M_n=130000$ , п'ятиатомний спирт ксилітол, залужнюючий компонент натрію лактат, солі натрію хлориду, калію хлориду, кальцію хлориду та магнію хлориду [див. Патент 93776, Україна, МПК А61К9/08.]. Недоліком фармакотерапії цим препаратом є відсутність інформації щодо впливу цього препарату на процеси вільнорадикального окиснення ліпідів і протеїнів та стан про-антиоксидантних систем, які інтегровані в патогенез ураження легень за опікової хвороби.

В основу корисної моделі "Спосіб корекції метаболічних порушень в легенях щурів при опіковій хворобі" поставлена задача розробити спосіб адекватної фармакологічної корекції порушень процесів вільнорадикального окиснення ліпідів і білків, а також балансу в системі проантиоксидантних ензимів у тканинах легень за умов опікової травми шкіри за допомогою розчину HAES-LX-5 %. Технічний результат, який досягається при вирішенні задачі, полягає в підвищенні ефективності лікування пошкоджень легень за умов опікової хвороби.

Ця задача вирішується тим, що згідно з корисною моделлю з метою корекції метаболічних порушень в легенях призначають внутрішньовенну інфузію (протягом 5-6 хв.) розчину HAES-LX-5 % в дозі 10 мл на 1 кг маси щура один раз на добу протягом семи діб.

Застосування способу. Експериментальні дослідження терапевтичної дії інфузійного розчину HAES-LX-5 % в умовах опікової хвороби (гострий період, відповідно 1-а, 3-я та 7-а доба) були виконані на 24 білих лабораторних щурах-самцях масою 170-180 г, дотримуючись правил комітету з біоетики ВНМУ ім. М.І. Пирогова (протокол № 5 від 4 березня 2010 р.) та методичних рекомендацій ДФЦ МОЗ України про "Доклінічні дослідження лікарських засобів" [Стефанов О.В., 2001].

Тварини були поділені на три групи (по 8 тварин в кожній): група № 1 - тварини, яким проводили катетеризацію стегнової вени (інтактні тварини); група № 2 - катетеризовані щурі після опіку шкіри, яким проводили внутрішньовенну інфузію 0,9 % розчину NaCl протягом 5-6 хв. у дозі 10 мл/кг (контроль); група № 3 - катетеризовані щурі після опіку шкіри, яким проводили внутрішньовенну інфузію препарату HAES-LX-5 % протягом 5-6 хв. у дозі 10 мл/кг. Опікову хворобу викликали прикладанням 4 мідних пластинок (по дві пластинки з кожного боку площею 14,5 см<sup>2</sup> кожна), які попередньо витримували протягом 6 хв. у воді з постійною температурою 100 °С, що є достатнім для формування опіку III-а ступеня та викликання шоківого стану середнього ступеня тяжкості.

Інфузію корегуючих розчинів проводили у нижню порожнисту вену після її катетеризації в асептичних умовах через стегову вену. Катетер, встановлений у стеговій вені, підшивали під шкіру, його просвіт по всій довжині заповнювали титрованим розчином гепарину (0,1 мл гепарину на 10 мл 0,9 % розчину NaCl) після кожного ведення речовин. Перше введення здійснювали через 1 год. після моделювання патологічного стану, послідовні інфузії виконували

раз на добу протягом семи діб. Бриття тварин, постановку опіків, катетеризацію магістральних судин та декапітацію тварин здійснювали в умовах внутрішньочеревного пропофолового наркозу 60 мг/кг в/в [Regas F.S., Ehrlich H.P., 1992].

З метою оцінки здатності інфузійного розчину HAES-LX-5 % коригувати метаболічні процеси в легенях, проводили забір легень, гомогенати отримували після відокремлення крупних бронхів та трахеї, тканини гомогенізували в скляному гомогенізаторі з тефлоновим пестиком при 3000 об/хв. 5 хвилин в 0,154 М розчині хлориду калію у ваговому співвідношенні 1:3, центрифугували при 600 g протягом 30 хвилин, супернатант використовували для біохімічних досліджень.

Активність супероксиддисмутази визначали за інгібуванням окиснення кверцетину [див. Простой и чувствительный метод определения активности супероксиддисмутаза, основанный на реакции окисления кверцетина / В.А. Костюк, А.И. Потапович, Ж.В. Ковалева // Вопр. мед. химии. - 1990. - № 2. - С. 88-91]. Активність НАДФН-оксидази (КФ 1.6.3.1) визначали за падінням поглинання НАДФН при 340 нм [див. p22phox mRNA expression and NADPH oxidase activity are increased in aortas from hypertensive rats / T. Fukui, N. Ishizaka, S. Rajagopalan [et al.] // Circ. Res. - 1997. - Vol. 80, № 1. - P. 45-51]. Вміст білку в гомогенатах легень визначали мікробіуретовим методом [див. Кочетов Г.А. Практическое руководство по энзимологии. - М.: Высш. шк., 1980. - 272 с]. Вміст малонового діальдегіду визначали за реакцією з тіобарбітуровою кислотою [див. Владимиров Ю.В., Арчаков А.И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. - М.: Наука, 1972. - 252 с.], а білкових карбонільних груп - за реакцією з 2,4-динітрофенілгідрaziном [див. Пат. України на винахід № 58110А, МПК 7 А61К35/16. Спосіб визначення карбонільних сполук в сироватці крові / С.В. Шевчук, О.О. Пентюк, Р.А. Мусін, Н.В. Заїчко; заявник та патентовласник Український державний НДІ реабілітації інвалідів МОЗ України. - № 2002107890; заявл. 04.10.2002; опубл. 15.07.2003; Бюл. № 7. - 2 с].

Конкретний приклад застосування способу. Опікова травма шкіри у щурів супроводжується активацією процесів вільнорадикального окиснення ліпідів і білків та дисбалансом у системі проантиоксидантних ензимів в легенях (табл.). Так, у тварин з опіковою хворобою у пост'ядерному супернатанті гомогенату легень відмічається статистично вірогідне зростання вмісту малонового діальдегіду (в 2,6 разу), карбонільних груп протеїнів (в 2,4 разів), активності НАДФН-оксидази (в 2,1 разу) та достовірне зменшення активності супероксиддисмутази (на 52,8 %), порівняно з показниками у інтактних тварин.

Застосування інфузійного розчину HAES-LX-5 % стримує в легеневій тканині гіперактивацію процесів вільнорадикального окиснення ліпідів та протеїнів, а також формування дисбалансу в системі проантиоксидантних ензимів. В групі тварин, які отримували гіперосмолярний розчин HAES-LX-5 %, у пост'ядерному супернатанті гомогенату легень реєструється достовірно менший вміст малонового діальдегіду (на 32,5 %), карбонільних груп протеїнів (на 33,3 %), активності НАДФН-оксидази (на 24,9 %) та вірогідно вища активність супероксиддисмутази (на 35,1 %), порівняно з такими показниками у тварин контрольної групи.

Таблица

Вміст продуктів пероксидації ліпідів та білків, активність про- та антиоксидантних ензимів в легенях щурів з опіковою травмою шкіри і на тлі введення розчину HAES-LX-5 % ( $M \pm m$ ,  $n=8$ )

Характеристика груп тварин	Малоновий діальдегід, нмоль / мг протеїну	Карбонільні групи протеїнів, нмоль / мг протеїнів	НАДФН-оксидаза, нмоль /хв на 1мг протеїну	Супероксид-дисмутаза, % гальмування /мг протеїну
Інтактні тварини	8,23±0,22	1,65±0,05	2,14±0,08	58,4±1,57
Опікова травма + 0,9 %NaCl (контроль)	21,2±0,66*°	4,02±0,21*°	4,49±0,16*°	27,6±1,75*°
Опікова травма + HAES-LX-5 %	14,3±0,57*#	2,80±0,13*#	3,37±0,20*#	37,3±2,70*#

Примітки:

- \* -  $p < 0,05$  відносно показників інтактних тварин;
- # -  $p < 0,05$  відносно показників контрольної групи.

Таким чином, запропонований спосіб є ефективним для корекції метаболічних порушень в легенях за опікової травми шкіри, простий у виконанні і може бути рекомендованим для впровадження в клінічну медицину.

# ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

- 5 Спосіб корекції метаболічних порушень в легенях щурів при опіковій хворобі, що передбачає введення лікарських засобів, який **відрізняється** тим, що проводять внутрішньовенне введення з лікувальною метою нового вітчизняного гіперосмолярного інфузійного розчину HAES-LX-5 % (протягом 5-6 хв.) із розрахунку 10 мл на 1 кг маси щура один раз на добу протягом семи діб.

---

Комп'ютерна верстка А. Крулевський

---

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

---

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601