



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **104970** (13) **C2**  
(51) МПК (2014.01)

**A61K 31/683** (2006.01)

**A61K 31/355** (2006.01)

**A61K 31/07** (2006.01)

**A61P 5/00**

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

## (12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки:	<b>а 2013 05677</b>	(72) Винахідник(и):	<b>Мельничук Дмитро Олексійович (UA), Грищенко Вікторія Анатоліївна (UA)</b>
(22) Дата подання заявки:	<b>30.04.2013</b>	(73) Власник(и):	<b>НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ БІОРЕСУРСІВ І ПРИРОДОКОРИСТУВАННЯ УКРАЇНИ, вул. Героїв Оборони, 15, м. Київ-41, 03041 (UA)</b>
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	<b>25.03.2014</b>	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	<b>UA 86516 C2; 14.09.2007 UA 78306 C2; 15.03.2007 SU 1289440 A1; 15.02.87</b>
(41) Публікація відомостей про заявку:	<b>11.11.2013, Бюл.№ 21</b>		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	<b>25.03.2014, Бюл.№ 6</b>		

## (54) СПОСІБ СТИМУЛЮВАННЯ ЕНДОКРИННОЇ ФУНКЦІЇ ТИМУСА ТА ІНДУКЦІЇ СИНТЕЗУ РЕЧОВИН З ТИМОЗИНОПОДІБНОЮ АКТИВНІСТЮ ПРИ ТИМУСЕКТОМІЇ

### (57) Реферат:

Винахід належить до ветеринарії та імунології, зокрема до способу стимулювання ендокринної функції тимуса та індукції синтезу речовин з тимозиноподібною активністю при тимусектомії, що передбачає застосування ліпосомальної форми біологічно активної добавки (БАД). Спосіб включає однократне, внутрішньочеревинне застосування тваринам ліпосомальної форми 0,7-0,9 % розчину БАД (фосфоліпидовмісної суміші з маслянки, суміші ненасичених жирних кислот та вітамінів А і Е) у дозі 1,35-1,50 мл на 1 кг маси тіла.

UA 104970 C2



Винахід належить до ветеринарії та імунології, зокрема до способів стимулювання ендокринної функції тимуса та індукції синтезу речовин з тимозиноподібною активністю при тимусектомії.

Відомий спосіб (Верткин А.Л. Применение эссенциальных фосфолипидов в современной клинике: метод, рекоменд. / Верткин А.Л. М., 2000. - 89 с.; Кунц Э. "Эссенциальные" фосфолипиды в гепатологии (экспериментальный и клинический опыт) / Э. Кунц, К.-Й. Гундерманн, Э. Шнайдер // Терапевтический архив. - 1994. - Т. 66, № 2. - С. 66-72), який полягає у пероральному (допускається внутрішньовенне) введенні препарату есенціале-форте у дозі від 900 до 1800 мг/добу (по 2 капсули тричі на добу) впродовж одного місяця і більше.

Недоліком способу є необхідність у тривалому застосуванні препарату есенціале-форте. Помітний ефект відмічається після 3-місячного курсу лікування і його необхідно підтримувати роками, що неможливо у тваринництві, де тварин часто переводять у різні технологічні групи. Це створює практичні складності при їх ветеринарному обслуговуванні, а також економічно не рентабельно.

Відомий спосіб (патент № 86516, опубл. 27.04.2009, бюл. № 8МПК А61К 35/20, А23К 1/00. Ветеринарна біологічно активна добавка ліпосомальної форми та спосіб репаративної терапії в гепатології / Мельничук Д.О., Грищенко В.А., Литвиненко О.М.), що передбачає пероральне введення ліпосомальної форми 0,7-0,9 % розчину БАД FLP-MD (фосфоліпидовмісної суміші з маслянки, суміші ненасичених жирних кислот та вітамінів А і Е) у дозі 0,9-1,4 мл на 1 кг маси тіла, один раз на добу, при мінімальному терміні застосування від 3 тижнів до 3 місяців.

Недоліком способу є те, що мінімальний термін застосування БАД для отримання терапевтичного ефекту становить від 3 тижнів до 3 місяців, що для даної клінічної ситуації є доволі тривалим періодом. Крім того, недоліком є тільки пероральне введення БАД, а також обмежений спектр показань щодо застосування способу (гепатологія) та відсутність даних, які б свідчили про здатність БАД стимулювати ендокринну функцію тимуса та індукцію синтезу речовин з тимозиноподібною активністю при тимусектомії.

В основу винаходу поставлено задачу одержати високий лікувально-профілактичний ефект від способу застосування ліпосомальної форми БАД при недостатності ендокринної функції тимуса, у тому числі при хірургічному його видаленні, що викликає посилення ендокринної функції тимуса у інтактних тварин та індукує в організмі синтез речовин з тимозиноподібною активністю після тимусектомії.

Поставлена винаходом задача вирішується тим, що спосіб стимулювання ендокринної функції тимуса та індукції синтезу речовин з тимозиноподібною активністю при тимусектомії, який включає застосування тваринам ліпосомальної форми 0,7-0,9 % розчину фосфоліпидовмісної суміші з маслянки, суміші ненасичених жирних кислот та вітамінів А і Е, згідно з запропонованим рішенням, тваринам внутрішньочеревинно вводять БАД, однократно, у дозі 1,35-1,50 мл на 1 кг маси тіла.

Однократне внутрішньочеревинне введення ліпосомальної форми БАД у дозі 1,35-1,50 мл на 1 кг маси тіла інтактним і тимусектомованим тваринам викликає посилення ендокринної функції тимуса у мишей з інтактним тимусом та індукує синтез речовин з тимозиноподібними властивостями у тварин після тимусектомії.

#### Приклад

Дослідження проводили на 95 лабораторних мишах лінії СВА, отриманих від здорових особин. Використовували тварин, які досягли статевої зрілості на момент початку дослідів. Відбиралися здорові особини (самиці), які мали однакові розміри та масу тіла (18-20 г).

Ліпосомальну форму БАД вводили внутрішньочеревинно та перорально. Досліджували вплив БАД на ендокринну функцію тимуса та синтез РТПА.

Видалення тимуса проводили у мишей з масою тіла 16-18 г під стерним наркозом. Тварин залучали у дослід не раніше як через 10-14 діб після операції.

Для вивчення впливу ліпосомальної форми БАД на ендокринну функцію тимуса, її вводили інтактним тваринам, а здатність БАД індукувати синтез РТПА - тимусектомованим мишам у терапевтичній дозі. БАД вводили мишам перорально та внутрішньочеревинно одноразово. З метою визначення динаміки синтезу РТПА дослідження проводили через 4, 24, 48, 72 і 96 год. після введення БАД. Ендокринну функцію тимуса та рівень РТПА визначали за методом Bach et al. Як контроль використовували препарат есенціале-форте, терапевтична доза якого становила 1,2 мг (24 мкл) на 1 мишу, та імуностимулятор тимостимулін - Тр-1 у дозі 50 мкг на 1 кг маси тіла. Тваринам контрольної групи вводили еквівалентну кількість дистильованої води.

Важливу роль в диференціюванні та дозріванні імунокомпетентних клітин відіграють гормони, що продукуються епітеліальними клітинами тимуса, в тому числі й тимічний

- сироватковий фактор (ТСФ). В умовах дефіциту ендогенних гормонів у циркуляції внаслідок тимусектомії, введення препаратів тимуса або речовин, які проявляють аналогічну дію, призводить до синтезу в організмі РТПА, що впливає на диференціювання Т-лімфоцитів. У зв'язку з цим, було досліджено можливість індукції синтезу РТПА у тимусектомованих мишей після одноразового введення БАД. Як контроль використовували препарат есенціале-форте - фосфоліпідомісний препарат рослинного походження та імунотропний препарат - тимостимулін Тр-1.

Дані подано у таблиці 1.

Таблиця 1

Вплив внутрішньочеревинного введення ліпосомальної форми БАД, есенціале-форте та Тр-1 на синтез РТПА у тимусектомованих мишей

Час після ін'єкції, год.	Титр РТПА у тимусектомованих мишей, що отримували ін'єкції			
	дист. води (контроль)	БАД, 27 мкл/мишу	есенціале-форте, 24 мкл/мишу "	Тр-1, 1 мкг/мишу
4	1:2	1:64	1:16	1:32-1:64
24	1:2	1:16	1:16	1:16
48	0	1:4	1:2	1:8
72	1:2	0	1:2	1:2

Примітка: тут і в табл. 2, 3 титр РТПА і ТСФ визначали в пулі сироваток від 5-6 мишей.

Встановлено, що внутрішньочеревинне введення як імунотропного препарату Тр-1, так і ліпосомальної форми БАД сприяє підвищенню рівня РТПА вже через 4 год. після ін'єкції. Через добу їх рівень знижується до 1:16 в обох випадках, а через 48 год. - 1:4 (у випадку з БАД) та до 1:8 (під впливом Тр-1). Через 72 год. РТПА у циркуляторному руслі тимусектомованих тварин майже не визначалися. Введення препарату есенціале-форте також підвищувало рівень РТПА (у 4 рази) через 24 год., а через 2 доби їх рівень вже не відрізнявся від такого у контрольних тварин.

Для визначення впливу ліпосомальної форми БАД на ендокринну функцію тимуса було досліджено динаміку ТСФ у мишей контрольної групи і РТПА у тимусектомованих мишей після одноразового введення БАД, порівнюючи різні шляхи її введення. Дані представлено у таблицях 2 і 3.

Таблиця 2

Вплив БАД на ендокринну функцію тимуса мишей лінії СВА

Час після ін'єкції, год.	Титр ТСФ у тварин, які отримували		
	дист. воду (контроль)	БАД, per os	БАД, внутрішньо-черевинно
4	1:8	1:8	1:64
24	1:8	1:128	1:16
48	1:8	1:8	1:8

Як видно із представлених результатів парентеральне та пероральне введення ліпосомальної форми БАД мишам посилює ендокринну функцію тимуса.

Таблиця 3

Вплив БАД на індукцію синтезу РТПА у тимусектомованих мишей

Час після ін'єкції, год.	Титр РТПА у тварин, які отримували		
	дист. воду (контроль)	БАД, per os	БАД, внутрішньо-черевинно
4	1	4	5
24	0	7	3
48	0	3	3
72	1	3	0
96	0	1	1

Рівень ТСФ у мишей контрольної групи становить 1:8. Максимальне підвищення рівня гормону спостерігається через 4 год. при внутрішньочеревинному введенні та через 24 год. після перорального прийому препарату. Але вже через 48 год. титр ТСФ у тварин дослідних груп не відрізнявся від його значень у мишей контрольної групи.

Пероральне введення БАД тимусектомованим мишам супроводжується посиленням синтезом РТПА, але на відміну від внутрішньочеревинного, для якого характерне найбільше підвищення РТПА через 4 год., максимум синтезу РТПА спостерігається через 24 год. і триває впродовж 72 год.

Отже, при внутрішньочеревинному введенні БЛД в організм тварин з інтактним тимусом викликає посилення його ендокринної функції, що супроводжується збільшенням рівня ТСФ. Максимальне підвищення титра ТСФ при внутрішньочеревинному введенні спостерігається через 4 год., а при пероральному - через 24 год. In vivo БАД індукує синтез РТПА у тимусектомованих тварин. Динаміка цього процесу також залежить від шляхів введення БАД: при пероральному його введенні РТПА синтезувалися впродовж 72 год. з максимумом через 4 год., а при парентеральному - впродовж 48 год. (з максимальним значенням через 24 год.).

Такий спосіб стимулювання ендокринної функції тимуса та індукції синтезу речовин з тимозиноподібною активністю при тимусектомії сприяє: отриманню максимальною відновлюючого ефекту у відношенні структурно-функціонального стану уражених клітин, у тому числі імунокомпетентних, та суттєво поліпшує інтенсивність і спрямування імуномодуючих процесів в організмі тимусектомованих тварин.

#### ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

Спосіб стимулювання ендокринної функції тимуса та індукції синтезу речовин з тимозиноподібною активністю при тимусектомії, який включає застосування тваринам ліпосомальної форми 0,7-0,9 % розчину фосфоліпидовмісної суміші з маслянки, суміші ненасичених жирних кислот та вітамінів А і Е, який відрізняється тим, що тваринам при недостатності ендокринної функції тимуса та при його хірургічному видаленні однократно, внутрішньочеревинно вводять БАД у дозі 1,35-1,50 мл на 1 кг маси тіла.

---

Комп'ютерна верстка С. Чулій

---

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

---

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