



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA**

(11) **108310**

(13) **U**

(51) МПК

G09B 23/28 (2006.01)

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: **u 2016 00559**

(22) Дата подання заявки: **25.01.2016**

(24) Дата, з якої є чинними
права на корисну
модель: **11.07.2016**

(46) Публікація відомостей
про видачу патенту: **11.07.2016, Бюл.№ 13**

(72) Винахідник(и):

**Ференц Наталія Мирославівна (UA),
Юревич Всеволод Романович (UA)**

(73) Власник(и):

**ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ
МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ ДАНИЛА
ГАЛИЦЬКОГО,
вул. Пекарська, 69, м. Львів, 79010 (UA)**

(54) СПОСІБ ВИЗНАЧЕННЯ СТАНУ ПРОЦЕСІВ ПЕРОКСИДНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ І СИСТЕМИ АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ В ПЕЧІНЦІ У ПАТОГЕНЕЗІ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ПНЕВМОНІЇ ТА ІММОБІЛІЗАЦІЙНОГО СТРЕСУ І КОРЕКЦІЇ ЇХ ПОРУШЕНЬ КОРВІТИНОМ

(57) Реферат:

Спосіб корекції порушень процесів пероксидного окиснення ліпідів і системи антиоксидантного захисту в печінці у патогенезі експериментальної пневмонії включає відтворення експериментальної моделі пневмонії шляхом інтраназального зараження тварин культурою *Staphylococcus aureus*. В якому також протягом 10 днів відтворюють експериментальну модель пневмонії на фоні іммобілізаційного стресу та вводять корвітин внутрішньом'язово у дозі 40 мг/кг маси.

UA 108310 U

Корисна модель належить до медицини, а саме до пульмонології, і може бути використана для корекції (захисту, лікування) захворювань органів дихання, зокрема при пневмонії.

Пневмонія займає провідне місце в структурі захворюваності органів дихання - складає 30-40 % від усіх захворювань легень та посідає четверте місце серед причин смертності, а за умови розвитку тяжких її ускладнень у реанімаційних відділеннях сягає 40-50 % [1]. Захворювання і у XXI столітті залишається важливою медико-соціальною проблемою, тому що призводить до значних економічних збитків, спричиняє періоди непрацездатності.

Відомо, що супутні захворювання помітно змінюють фізіологічні процеси організму та знижують його адаптаційні можливості, зокрема, впливають на перебіг запалення. За останні десятиліття розвиток індустріалізації, прискорення темпів життя людини і науково-технічна революція та інші чинники викликають вплив на організм людини і тварини різних стресів. Надмірна і тривала дія стрес-чинників, стрес-реакція може стати основою для розвитку хвороб.

Відомий спосіб визначення стану процесів пероксидного окиснення ліпідів і системи антиоксидантного захисту в печінці у патогенезі експериментальної пневмонії, за яким експериментальним тваринам шляхом інтраназального зараження вводять культуру *Staphylococcus aureus*. Досліджували роль і функціональний стан прооксидантно-антиоксидантної системи, неспецифічної резистентності організму, імунологічного захисту у патогенезі пневмонії в експерименті та клініці в різні періоди розвитку захворювання в залежності від статі та площі запального ураження [2]. У даному способі не проводилось дослідження патогенезу пневмонії на фоні стресу. Зростання емоційного та стресового навантаження на організм людини активує симпато-адреналінову систему і призводить до змін функціонального стану печінки. Однак залишається нез'ясованим патогенез розвитку пневмонії: не визначена роль прооксидантної (дієнові кон'югати, малоновий діальдегід) та антиоксидантної (супероксиддисмутаза, каталаза) систем у печінці у різні періоди розвитку пневмонії за умов мобілізаційного стресу.

В основу корисної моделі поставлена задача створити спосіб визначення порушень процесів пероксидного окиснення ліпідів і системи антиоксидантного захисту в печінці у патогенезі експериментальної пневмонії та іммобілізаційного стресу та корекції їх порушень із застосуванням біофлавоноїдів, що сприятиме встановленню особливостей порушень функціонального стану печінки, процесів прооксидантної і антиоксидантної систем, корекції метаболічних змін при експериментальній пневмонії в умовах іммобілізаційного стресу.

Поставлена задача вирішується тим, що у способі корекції порушень процесів пероксидного окиснення ліпідів і системи антиоксидантного захисту в печінці у патогенезі експериментальної пневмонії (ЕП), що включає відтворення експериментальної моделі пневмонії шляхом інтраназального зараження тварин культурою *Staphylococcus aureus*, в якому згідно корисної моделі, протягом 10 днів відтворюють експериментальну модель пневмонії на фоні іммобілізаційного стресу (ІС) та вводять корвітин внутрішньом'язово у дозі 40 мг/кг маси.

В умовах стресу неспецифічна відповідь організму супроводжується накопиченням легкоокислювальних ліпідів, надлишковим утворенням вільнорадикальних продуктів, порушенням мікроциркуляції і поступовим виснаженням біоантиоксидантів. На сьогодні до кінця невивченими залишаються питанням, які стосуються уражень печінки при експериментальній пневмонії та іммобілізаційному стресі, оскільки цей орган є одним із найбільш чутливих до гіперпродукції вільних радикалів, гіпоксії, запалення, стресу, інтоксикації тощо. У запропонованій корисній моделі досліджено стан прооксидантної і антиоксидантної системи та активність трансаміназ в печінці, вираженість ендогенної інтоксикації, показники білкового, ліпідного, вуглеводного та пігментного обмінів у крові при експериментальній пневмонії, яка змодельована в умовах іммобілізаційного стресу.

Для корекції порушень вільнорадикального окиснення і стану антиоксидантного захисту за умов формування різних патологічних процесів в організмі перспективним є застосування антиоксидантів, зокрема біофлавоноїдів, серед яких особливе місце займає природний флавоноїд - кверцетин, а саме його водорозчинна форма - корвітин. Цей препарат має мембрано-стабілізуючі властивості, є імунокоректором і антиоксидантом, зумовлює протизапальний ефект [3].

Пропонована корисна модель ілюструється графічними зображеннями: на Фіг. 1 показано зрушення показників прооксидантної і антиоксидантної систем в печінці морських свинок у динаміці розвитку ЕП за умов ІС (% від контролю); на Фіг. 2 - вплив корвітину на вміст дієнових кон'югатів (ДК) і малонового діальдегіду (МДА) та активність супероксиддисмутази (СОД) і каталази (КТ) у печінці на 10-ту добу ЕП за умов ІС (% до та після лікування корвітином).

Спосіб здійснюють таким чином. Протягом 10 днів відтворюють експериментальну модель пневмонії інтраназальним зараженням тварин (морських свинок) культурою *Staphylococcus*

aureus на фоні іммобілізаційного стресу, якого досягають шляхом нетравматичної фіксації тварин, та проводять корекцію корвітином внутрішньом'язово у дозі 40 мг/кг маси.

Дослідження проводили на 48 морських свинках (самцях) масою 180-220 г, яких поділили на шість груп: 1-ша - контрольні (інтактні) тварини (8); 2-га - тварини з ЕП та ІС (8) на 1-шу добу до лікування; 3-тя - тварини з ЕП та ІС (8) на 3-тю добу до лікування; 4-та - тварини з ЕП та ІС (8) на 6-ту добу до лікування; 5-та - тварини з ЕП та ІС (8) на 10-ту добу до лікування; 6-та - тварини з ЕП та ІС на 10-ту добу після лікування корвітином, який вводили внутрішньом'язово у дозі 40 мг/кг маси впродовж 10 днів.

Експериментальну модель пневмонії відтворювали шляхом інтраназального зараження тварин культурою *Staphylococcus aureus* [4], іммобілізаційний стрес - шляхом нетравматичної фіксації тварин на спині впродовж 3 год. [5]. Потім декапітували інтактних тварин і тварин інших груп під ефірним наркозом на 1-шу, 3-тю, 6-ту і 10-ту доби розвитку ЕП та ІС до та після лікування корвітином на 10-ту добу експерименту.

Визначали вміст дієнових кон'югатів [6], малонового діальдегіду [7], активність супероксиддисмутази [8], каталази [9].

Опрацьовували цифрові дані методом варіаційної статистики з використанням критерію Стьюдента.

Під час експериментальних досліджень спостерігали зміну активності системи антиоксидантного захисту та пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) у динаміці розвитку експериментальної пневмонії за умов іммобілізаційного стресу.

Вміст дієнових кон'югатів та малонового діальдегіду визначали для оцінки інтенсивності процесів ПОЛ. Дієнові кон'югати - первинні продукти ПОЛ. Серед показників ПОЛ одним із найважливіших є малоновий діальдегід - кінцевий продукт ліпопероксидації, і його частка складає 40 % від усіх продуктів окиснення ліпідів.

За умови поєднання патологічних процесів - експериментальної пневмонії та іммобілізаційного стресу - вже на 1-шу добу спостерігали значне зростання в печінці показників як ПОЛ, так і антиоксидантної системи: збільшення СОД на 111 % ($P<0,05$) і КТ на 80 % ($P<0,05$), а також підвищення активності МДА на 50 % ($P<0,05$) та ДК на 65,2 % ($P<0,05$) порівняно з контролем, що свідчило про активізацію процесів пероксидації та антиоксидантної системи в морських свинок (Фіг. 1). На 3-тю добу ЕП та ІС надалі зберігалось накопичення продуктів ПОЛ - зростання ДК на 100 % ($P<0,05$) і МДА на 61,5 % ($P<0,05$) та паралельно зростали показники СОД на 123 % ($P<0,05$) і КТ на 7 % ($P<0,05$) відповідно до величин інтактних тварин, що вказувало на продовження стимуляції прооксидантної та антиоксидантної систем і на збереження рівноваги між ПОЛ та антиоксидантною системою. Пізніше, на 6-ту добу, відзначали виснаження антиоксидантної системи - зменшення СОД на 47 % ($P<0,05$) і КТ на 61 % ($P<0,05$) та значне нагромадження продуктів пероксидного окиснення ліпідів у печінці - зростання вмісту ДК на 95,6 % ($P<0,05$) і МДА на 77 % ($P<0,05$) проти величини інтактних тварин, що свідчило про значну стимуляцію прооксидантної і пригнічення антиоксидантної систем. На 10-ту добу ЕП та ІС до лікування встановлено подальше пригнічення антиоксидантного захисту - зниження СОД на 56 % ($P<0,05$) і КТ на 63 % ($P<0,05$) та продовження накопичення продуктів ПОЛ - збільшення ДК на 104 % ($P<0,05$) і МДА на 92 % ($P<0,05$) порівняно з 1-шою групою тварин.

Після десятиденного лікування корвітином морських свинок з ЕП за умов ІС спостерігали значне пригнічення ПОЛ - зменшення ДК на 34 % ($P<0,05$) і МДА на 30 % ($P<0,05$) та зростання показників антиоксидантної системи - збільшення СОД на 96 % ($P<0,05$) і КТ на 85 % ($P<0,05$) порівняно з групою інтактних тварин, яких не піддавали дії цього препарату (Фіг. 2).

Антиоксидантна система неспроможна утилізувати продукти ПОЛ при експериментальній пневмонії за умов стресу, відзначено її виснаження в пізні періоди (6-та і 10-та доби) захворювання. При застосуванні корвітину, що має мембраностабілізуючу, імунокоригуючу, протизапальну дію, зменшилась пошкоджувальна дія продуктів ПОЛ та значно підвищився антиоксидантний захист. Це свідчить про коригуючий вплив корвітину на показники прооксидантної та антиоксидантної систем і дає можливість для подальшого вивчення і проведення експериментальних досліджень.

Джерела інформації:

1. Регада М.С. Пневмония / М.С. Регада.-3-тє вид. - Львів: Сподом, 2005.-138 с.
2. Поліянц І.В. Патофізіологічні механізми пневмонії на різних етапах її розвитку: дис... канд. мед. наук: 14.03.04 /І.В. Поліянц. - Одеса, 2005.-141 с
3. Биофлавоноиды как органопротекторы: кверцетин, корвитин, квертин / под ред. А.А. Мобейко. - К.: Наукова думка, 2012.-274 с.

4. Экспериментальные модели острых пневмоний, вызванных условно-патогенными бактериями, и их ассоциаций: метод, рек. / В.Н. Шляпников, Т.Л.

Солодова, С.А. Степанов и др. - Саратов: Саратовский медицинский институт, 1988.-30 с.

5. Горизонтов П.Д. Стресс и система крови/ П.Д. Горизонтов, О.И. Белоусова, М.И. Федотов - М.: Медицина, 1983.-338 с.

6. Гаврилов В.Б. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови / В.Б. Гаврилов, М.И. Мишкорудная// Лабораторная диагностика ишемической болезни сердца. - К.: Здоровье, 1989. С. 170-171.

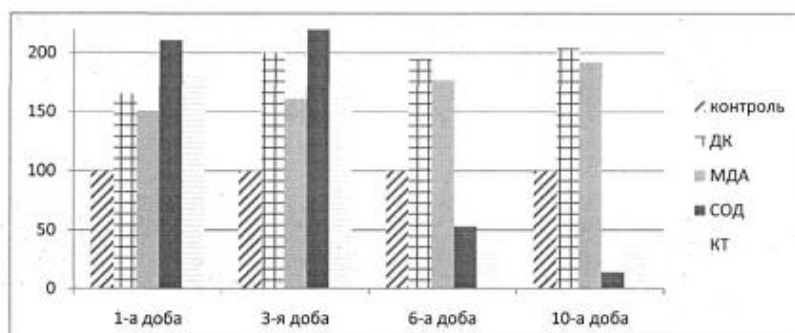
7. Коробейникова Э.Н. Модификация определения продуктов ПОЛ в реакции с тиобарбитуровой кислотой / Э.Н. Коробейникова// Лабораторное дело.-1989. - № 7.-С.8-10.

8. Fried R. Enzymatic and non-enzymatic assay of superoxide anion / R. Fried // Biochemie.-1975. - V.57. - № 5. - P.657-660.

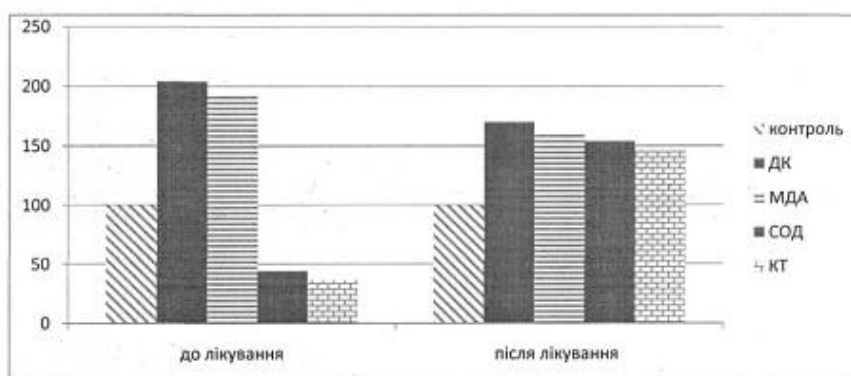
9. Holmes R. Epigenetic interconversions of the multiple forms of mouse liver catalase / R. Holmes, C Masters // FEBS Lett.-1970. - V. 11. - № 1. - P. 45-48.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб корекції порушень процесів пероксидного окиснення ліпідів і системи антиоксидантного захисту в печінці у патогенезі експериментальної пневмонії, що включає відтворення експериментальної моделі пневмонії шляхом інтраназального зараження тварин культурою *Staphylococcus aureus*, який **відрізняється** тим, що протягом 10 днів відтворюють експериментальну модель пневмонії на фоні іммобілізаційного стресу та вводять корвітин внутрішньом'язово у дозі 40 мг/кг маси.



Фиг. 1



Фиг. 2

Комп'ютерна верстка Г. Паяльніков

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