



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **119123** (13) **U**
(51) МПК (2017.01)
A61K 47/08 (2006.01)
A61P 19/00

МІНІСТЕРСТВО
ЕКОНОМІЧНОГО
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2017 03466	(72) Винахідник(и): Марущак Марія Іванівна (UA), Криницька Інна Яківна (UA), Худоб'як Максим Михайлович (UA), Габор Галина Григорівна (UA), Антонишин Ірина Володимирівна (UA)
(22) Дата подання заявки: 10.04.2017	
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 11.09.2017	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 11.09.2017, Бюл.№ 17	(73) Власник(и): ДЕРЖАВНИЙ ВИЩИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД "ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ І.Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО МОЗ УКРАЇНИ", вул. Майдан Волі, 1, м. Тернопіль, 46001 (UA)
	(74) Представник: Павлишин Андрій Володимирович

(54) СПОСІБ КОРЕКЦІЇ МІТОХОНДРІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ ПРИ ПОЄДНАНІЙ ТРАВМІ ГРУДНОЇ КЛІТКИ ТА СТЕГОН В ЕКСПЕРИМЕНТІ

(57) Реферат:

Спосіб корекції мітохондріальної дисфункції при поєднаній травмі грудної клітки та стегон в експерименті шляхом призначення метаболітного засобу, причому призначають мексикор внутрішньочеревно раз на добу в дозі 4 мг/100 г ваги тварини протягом 14 днів.

UA 119123 U

Корисна модель належить до галузі медицини, зокрема клінічної фармакології, травматології, і може бути використана в експериментальній патології і широкій медичній практиці. У патогенезі багатьох захворювань структурно-функціональна перебудова мітохондрій відіграє значну роль, оскільки вони контролюють процеси енергозабезпечення клітини, окисно-відновний і кальцієвий гомеостаз, шляхи мітохондрій-опосередкованого чи рецептор-незалежного апоптозу, забезпечують механізми сигнальної трансдукції в контролі ядерної функції [1].

Найближчим аналогом до корисної моделі є використання емоксипіну для корекції мітохондріальної дисфункції в експерименті [2]. За відомим способом, емоксипін вводять тваринам внутрішньочеревно у дозі 100 мг/кг.

Спільною суттєвою ознакою найближчого аналога та корисної моделі є призначення метаболічних препаратів з антиоксидантним та енерготропним механізмами. Недоліком відомого способу є недостатній рівень ефективності емоксипіну в умовах мітохондріальної дисфункції, що сформувалася, і запуску апоптичних процесів, що впливає із низької здатності брати участь у регуляції тих тонких ланок енергетичного метаболізму, інтермедіатами яких вони є.

В основу корисної моделі поставлена задача вдосконалення способу корекції мітохондріальної дисфункції при поєднаній травмі грудної клітки та стегон в експерименті, яка полягає у призначенні метаболічного препарату мексикору, ефект дії якого пов'язаний з антиоксидантною активністю та його здатністю активувати сукцинатдегідрогеназний шлях окиснення глюкози, переключаючи клітинний метаболізм на більш киснезберігаючий напрямок енергообміну, що забезпечить підвищення ефективності терапії.

Поставлена задача вирішується тим, що у способі корекції мітохондріальної дисфункції, який включає призначення емоксипіну тваринам внутрішньочеревно у дозі 100 мг/кг протягом 14 днів, новим є те, що згідно з корисною моделлю призначають мексикор внутрішньочеревно у дозі 40 мг/кг протягом 14 днів.

Спосіб здійснюють наступним чином. Експериментальну тварину, наприклад щура, наркотизують, після чого моделюють правобічний закритий пневмоторакс із переломом ребра та поєднують з переломом лівої і правої стегнових кісток. Мексикор вводять тваринам внутрішньочеревно 1 раз на добу протягом 14 днів, починаючи з виходу щурів із наркозу, в дозі 40 мг/кг.

Приклад

Досліди проводили на 150 білих безпородних щурах-самцях масою 200-210 г, яких утримували на стандартному раціоні віварію з підтриманням харчового і питного режимів на рівні, рекомендованому нормами утримання лабораторних тварин. Тваринам під тіопентал-натрієвим наркозом (40 мг/кг маси тіла щура внутрішньочеревно) за допомогою троакара моделювали правобічний закритий пневмоторакс із переломом ребра та поєднували їх з переломом лівої і правої стегнових кісток. Скелетну травму моделювали шляхом нанесення однократного дозованого удару спеціально розробленим пристроєм по кожному стегну, який викликав закритий перелом. Енергія удару становила 0,375 Дж, що відповідало травмі середнього ступеня тяжкості. Поєднану травму моделювали шляхом послідовного нанесення обох ушкоджень. Мексикор та препарат порівняння емоксипін (3-окси-6-метил-2-етилпіридину гідрохлорид) вводили тваринам внутрішньочеревно 1 раз на добу протягом 14 днів, починаючи з виходу щурів із наркозу, в таких дозах: емоксипін 100 мг/кг, мексикор - 40 мг/кг. Щурів виводили з експерименту під тіопентал-натрієвим наркозом (60 мг/кг маси тіла тварини внутрішньочеревно). Для визначення рівня апоптозу клітин лейкоцитарної суспензії крові використовували набір реактивів "ANNEXIN V FITC" ("Beckman Coulter", США), рівень активних форм кисню визначали за допомогою дихлорфлюоресцеїну діацетат ("Sigma Aldrich", USA), який є барвником із заблокованою флюоресценцією, кількість клітин лейкоцитарної суспензії із зниженим трансмембральним потенціалом мітохондрій ($\Delta\psi$) за допомогою набору "MitoScreen" ("BD Pharmingen", США) у крові на проточному цитометрі.

Механізм дії мексикору принципово відрізняється від дії емоксипіну стосовно корекції мітохондріальної дисфункції. Мексикор за рахунок високих пенетраційних властивостей емоксипіну, що входить до складу препарату, потрапляє в клітину, дисоціюючи у цитозолі на 2 складові, кожна з яких діє самостійно. Перевагою мексикору є бурштинова кислота, яка дозволяє підтримувати процеси утворення макроергів.

Результати порівняння впливу емоксипіну і мексикору на показники мітохондріальної дисфункції наведені в таблиці. Як видно з даних, представлених в таблиці, зменшення продукції активних форм кисню зумовлювало зниження негативного їх впливу на мембрани мітохондрій, що знайшло своє відображення у відповідному показнику. Так, відсоток клітин

- лейкоцитарної суспензії зі зниженим трансмембранним потенціалом знижувався за умови застосування обох коригуючих чинників, проте позитивний вплив мексикору, стосовно емоксипіну, був більш значимий, починаючи з 3 доби досліді і до кінця терміну спостереження. Якщо аналізувати динаміку змін відсотку лейкоцитів з ознаками апоптозу після перенесеної поєднаної травми грудної клітки та обох стегон за умов корекції антиоксидантами, слід зазначити, що коригуючий ефект емоксипіну виявлявся через 7 діб досліді, мексикору - через 3 доби.

Таблиця

Показники мітохондріального шляху апоптозу після перенесеної поєднаної травми грудної клітки та обох стегон та за умов корекції емоксипіном та мексикором (Me [Q25-Q75])

Показник	Відсоток активних форм оксигену лейкоцитарної суспензії		Відсоток клітин лейкоцитарної суспензії зі зниженим трансмембранним потенціалом		FITC Annexin V-позитивні клітини лейкоцитарної суспензії, %	
	Емоксипін	Мексикор	Емоксипін	Мексикор	Емоксипін	Мексикор
Контроль, (n=10)	17,7 [17,4; 18,1]		1,3 [1,2; 1,6]		5,4 [5,1; 5,8]	
ТГК+2С, 1 доба спостереження, (n=8)	42,2* [40,8; 43,6]	41,6* [41,3; 42,1]	1,5 [1,4; 1,5]	1,5 [1,4; 1,7]	6,0 [5,8; 6,1]	5,9* [5,8; 6,1]
	p≤0,05	p≥0,05	p≤0,001	p≤0,01	p≥0,05	p≥0,05
ТГК+2С, 3 доби спостереження, (n=6)	48,4* [47,2; 49,0]	41,9*# [41,6; 42,2]	2,3* [2,1; 2,4]	2,0* [1,8; 2,1]	6,4* [6,3; 6,5]	6,1* [6,1; 6,2]
	p≤0,05	p≤0,001	p≤0,001	p≤0,01	p≤0,01	p≤0,01
ТГК+2С, 7 діб спостереження, (n=6)	51,4* [50,0; 54,1]	39,1*# [38,8; 39,3]	3,1* [2,8; 3,2]	2,5*# [2,3; 2,6]	6,9* [6,8; 7,0]	6,5*# [6,3; 6,6]
	p≤0,05	p≤0,001	p≥0,05	p≤0,01	p≤0,05	p≤0,05
ТГК+2С, 14 діб спостереження, (n=7)	48,6* [47,0; 50,6]	35,7*# [35,2; 37,4]	2,8* [2,6; 3,0]	2,1*# [2,0; 2,2]	6,8* [6,7; 7,0]	6,1*# [6,0; 6,2]

Примітки:

* різниця достовірна у порівнянні з контрольними тваринами (p≤0,05-0,001),

- різниця достовірна між засобами корекції в межах групи,

p - різниця достовірна між дослідними групами.

- 10 Таким чином, призначення Мексикору у ранньому посттравматичному періоді після перенесеної поєднаної травми грудної клітки й обох стегон призводить до зменшення ознак дисфункції мітохондрій клітин крові.

Джерела інформації:

1. Gogvadze V. Mitochondria in cancer cells: what is so special about them? / V. Gogvadze, S. Orrenius, B. Zhivotovsky // Trends Cell Biology. - 2008. - Vol. 18(4). - P. 165-173.
- 15 2. Павлов С.В. Вплив тіолових антиоксидантів на вміст стрес-білка HSP70 у гіпокампі монгольських піщанок з гострою ішемією головного мозку / С.В. Павлов // Фармакологія та лікар, токсикологія. - 2012. - № 1 (26). - С. 15-18.

20 ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

- Спосіб корекції мітохондріальної дисфункції при поєднаній травмі грудної клітки та стегон в експерименті шляхом призначення метаболітного засобу, який **відрізняється** тим, що призначають мексикор внутрішньочеревно раз на добу в дозі 4 мг/100 г ваги тварини протягом 14 днів.

Комп'ютерна верстка О. Рябко

Міністерство економічного розвитку і торгівлі України, вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

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