



УКРАЇНА

(19) UA (11) 27299 (13) U
(51) МПК (2006)
G01N 33/50

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ВІДНОВЛЕННЯ МЕТАБОЛІЗМУ ЕНДОГЕННОГО ОКСИДУ АЗОТУ В КРОВІ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

1

2

(21) u200706606

(22) 13.06.2007

(24) 25.10.2007

(72) КОРЖОВ ВІТАЛІЙ ІВАНОВИЧ, UA, ЛОЗА
ТЕТЯНА ВАСИЛІВНА, UA, ЖАДАН ВІКТОРІЯ
МИКОЛАЇВНА, UA, КОРЖОВ МАКСИМ
ВІТАЛІЙОВИЧ, UA, АЛФЬОРОВ АНАТОЛІЙ
МИКОЛАЙОВИЧ, UA

(73) ДЕРЖАВНА УСТАНОВА "ІНСТИТУТ
ФТИЗІАТРІЇ І ПУЛЬМОНОЛОГІЇ ІМ.Ф.Г.

ЯНОВСЬКОГО АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК
УКРАЇНИ", UA

(56)

(57) Спосіб відновлення метаболізму ендogenous оксиду азоту в крові в експерименті, що полягає у введенні тваринам природної сполуки, який відрізняється тим, що тваринам з інфекційною пневмонією *per os* вводять омега-3 поліненасичені жирні кислоти в середньотерапевтичній дозі щоденно протягом місяця.

Корисна модель відноситься до галузі медицини, а саме, пульмонології та медичної біохімії, і може бути використана для відновлення метаболізму ендogenous оксиду азоту в крові у експериментальних тварин *in vivo*.

Оксид азота (NO) є поліфункціональним регулятором структурно-метаболічних процесів в організмі та відіграє важливу роль у багатьох фізіологічних та патологічних процесах (регуляція тонусу і структури судин, антитромботична, бронхорозширююча дія, приймає участь у регуляції гладеньких м'язів судин, бронхів, антимікробний захист).

Відомий спосіб відновлення метаболізму ендogenous оксиду азоту в крові шляхом впливу *in vitro* L - аргініну у поєднанні з гіпоксантином рибозидом на ізольовані сегменти грудної аорти старих щурів з експериментальною віковою ендотеліальною дисфункцією з наступним біохімічним дослідженням сегментів аорти [див. Вікові особливості порушень функції ендотелію та їх фармакологічна корекція (експериментальне дослідження) / В. В. Безруков, Н. В. Сикало, О. К. Кульчицький та ін. // Журнал Академії медичних наук України. - 2005. - Т. 11, №1. - С.128-135.].

Однак, даному способу властиві наступні недоліки:

- спосіб вимагає значних затрат часу, через те, що для отримання від старих щурів ізольованих сегментів грудної аорти потрібно 24 місяці;

- складність отримання ізольованих сегментів грудної аорти;

- спосіб не дає можливості визначити механізм, за допомогою якого в організмі може реалізовуватися реактивуючий вплив L - аргініну та гіпоксантину рибозиду, тому що дослідження проводились *in vitro*.

Найбільш близьким по технологічній сутності до способу, що заявляється, є спосіб відновлення метаболізму ендogenous оксиду азоту в крові шляхом введення міцелярної форми ізосорбиту динітратолу тваринам з експериментальною коронарною недостатністю, що викликається тривалим стресом шляхом іммобілізації в лежачому положенні на спині протягом 8 годин кожен день упродовж 11 днів - коронарна недостатність, яка індуцирована стресом *in vivo* [див. Феномен апоптоза і його регуляція при моделі коронарної недостатності / А. Т. Маншарипова, А. К. Джусипов, Р. И. Берсимбаев и др. // Кардиология СНГ. - 2005. - Т. 3, № 1. - С.29 - 32.].

Вказаному способу властиві такі недоліки:

- спосіб методично складний для виконання;
- спосіб створення експериментальної моделі патології вимагає значних затрат часу.

В основу корисної моделі поставлена задача удосконалити спосіб відновлення метаболізму ендogenous оксиду азоту в крові в експерименті, в якому шляхом введення *per os* омега-3 поліненасичених жирних кислот (омега-3 ПНЖК) тваринам з експериментальною інфекційною пневмонією, досягається скорочення терміну створення моделі патології та його спрощення.

(13) U

(11) 27299

(19) UA

Поставлене завдання вирішується тим, що у способі відновлення метаболізму ендегенного оксиду азоту в крові в експерименті, що полягає у введенні тваринам природної сполуки, згідно корисної моделі, тваринам з інфекційною пневмонією вводять *per os* омега-3 поліненасичені жирні кислоти в середньотерапевтичній дозі щоденно протягом місяця.

Омега-3 ПНЖК ("Епадол") - новий лікарський препарат, що являє собою суміш з високим (не менше 43%) вмістом ефірів омега-3 ПНЖК, був розроблений в Інституті фтизіатрії і пульмонології ім Ф. Г. Яновського АМН України і дозволений до клінічного застосування [див. "Інструкція по медичному застосуванню препарату "Епадол", реєстраційний номер Р/98/19А/8, яка затверджена наказом Міністерства охорони здоров'я України за №542 від 24.11.2003 року].

Доза "Епадолу" була визначена виходячи з результатів попереднього вивчення фармакокінетики препарату, тобто 0,1мл/кг маси тіла тварин [див. Коржов В. И., Алфёров А. Н. Биэнергетические функции митохондрий печени при экспериментальном хроническом бронхите и применении омега-3 полиненасыщенных жирных кислот // Укр. пульмонологічний журнал. - 2003. - №2. - С.212].

Спосіб реалізують наступним чином.

Інфекційну пневмонію у щурів моделюють шляхом введення під легким ефірним наркозом інтратрахеально дозову культуру *Enterococcus faecalis* (1млрд. мікробних клітин в 0,5мл фізіологічного розчину).

Омега-3 ПНЖК в дозі 0,1мл/кг маси тіла вводять тваринам *per os* щоденно протягом місяця після зараження їх культурою *E. faecalis*.

Тварин забивають під легким ефірним наркозом.

Визначення кінцевих метаболітів оксиду азоту (кількість NaNO_2) проводять на підставі оригінальної методики, що була розроблена С. Н. Полівода та інш. [див. Патент 41003 А Україна, МПК⁷ G01N33/48, 33/52, C01B21/20. Спосіб визначення оксиду азоту / Полівода С. Н., Черепок О. О., Войтович О. В. (Україна). - №2000127587; Заяв. 27.12.2000; Опубл. 15.08.2001. Бюл. №7. -С. - 1.132].

Встановлено, що у тварин з інфекційною пневмонією порушується метаболізм ендегенного оксиду азоту, про що свідчить зниження вмісту NaNO_2 в крові з $15,30 \pm 0,44$ мкмоль/л крові до $5,23 \pm 0,42$ мкмоль/л крові (табл.).

Примітки:

1. * - різниця показників відносно інтактних щурів вірогідна ($P < 0,05$).
2. # - різниця показників відносно щурів з експериментальною пневмонією ($P < 0,01$).

У тварин з інфекційною пневмонією, які отримували *per os* омега-3 ПНЖК в середньотерапевтичній дозі щоденно протягом місяця вміст NaNO_2 відновився до рівня величин здорових тварин.

Таким чином, омега-3 ПНЖК, що протягом місяця щоденно вводять *per os* тваринам з інфекційною пневмонією, відновлюють метаболізм ендегенного оксиду азоту в крові.

Заявлений спосіб дозволяє скоротити термін створення експериментальної моделі патології (для отримання моделі інфекційної пневмонії потрібно 20 хвилин) та дає можливість розшифрувати механізм, за допомогою якого реалізується відновлююча дія омега-3 ПНЖК на метаболізм ендегенного оксиду азоту в крові і використовувати його для відновлення метаболізму ендегенного оксиду азоту в крові *in vivo* при його порушенні, для стимулювання розвитку реакцій адаптації і компенсації при інфекційній пневмонії.

Запропонований спосіб відновлення метаболізму ендегенного оксиду азоту дозволяє використовувати природні необхідні для життєво важливих біохімічних процесів омега-3 ПНЖК, що не надають токсичної дії на організм. Спосіб не потребує значних затрат коштів.

Спосіб простий, доступний і може знайти застосування в біохімії, токсикології, фармакології та експериментальній пульмонології.

Таблиця

Дія омега-3 ПНЖК на вміст кінцевих метаболітів оксиду азоту в крові щурів з інфекційною пневмонією ($M \pm m$)

Групи тварин	Показники
	NaNO_2 (мкмоль/л крові)
інтактні тварини (n=10)	$15,30 \pm 0,44$
тварини з інфекційною пневмонією (n = 8)	$5,23 \pm 0,42^*$
тварини з інфекційною пневмонією, що отримували омега-3 ПНЖК (n = 8)	$14,30 \pm 0,50^\#$