



УКРАЇНА

(19) UA (11) 51182 (13) U  
(51) МПК (2009)  
A61K 31/155  
A61K 35/00  
G09B 23/28 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під  
відповідальність  
власника  
патенту

(54) СПОСІБ КОРЕКЦІЇ АНТИТОКСИЧНОЇ ФУНКЦІЇ ПЕЧІНКИ ЗА УМОВ ГОСТРОГО ПАНКРЕАТИТУ

1

2

(21) u200912963

(22) 14.12.2009

(24) 12.07.2010

(46) 12.07.2010, Бюл.№ 13, 2010 р.

(72) ПОСОХОВА КАТЕРИНА АНДРІЙВНА, ЯРЕМ-  
ЧУК ОЛЬГА ЗЕНОВІЙВНА, ОЛЕЩУК ОЛЕКСАНДРА  
МИХАЙЛІВНА, ЧЕРНУХІНА ОЛЕНА ОЛЕКСАНД-  
РІВНА, ЛІСНИЧУК НАТАЛІЯ ЄВГЕНІВНА

(73) ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ  
УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ І.Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО

(57) Спосіб корекції антитоксичної функції печінки  
за умов гострого панкреатиту, що включає призна-  
чення селективного інгібітора індукцйбельної NO-  
синтази аміногуанідину, який **відрізняється** тим,

що внутрішньоочеревинно лабораторній тварині -  
білому щуру-самцю - вводять аміногуанідин по 10  
мг/кг один раз на день впродовж 7 діб перед мо-  
делюванням гострого панкреатиту, а додатково з  
інтервалом у 10 хв. застосовують внутрішньооче-  
ревинно препарат рексод з розрахунку 0,05 мг/кг,  
після чого моделюють гострий панкреатит, на фоні  
якого повторно через 12 год. однократно аналогіч-  
ним чином вводять аміногуанідин і рексод у наве-  
дених дозах, а про ефективність корекції антиток-  
сичної функції печінки роблять висновок за  
позитивними змінами біохімічних показників у го-  
могенаті печінки і сироватці крові.

Корисна модель належить до медицини, а са-  
ме експериментальної патології, і може бути вико-  
ристана для корекції антитоксичної функції печінки  
за умов гострого панкреатиту.

Відомий спосіб корекції антитоксичної функції  
печінки за умов гострого панкреатиту, що включає  
призначення селективного інгібітора NO-синтази  
аміногуанідину [1]. За відомим способом, аміногу-  
анідин призначають з метою блокування синтезу  
оксиду азоту (NO). Позитивний ефект досягається  
завдяки пригніченню рівня оксиду азоту та зни-  
женні його цитотоксичного впливу.

Недоліком відомого способу є недостатня лі-  
кувальна ефективність, що впливає з того, що  
застосування аміногуанідину не забезпечує знеш-  
кодження активних форм кисню, особливо, із вра-  
хуванням того, що аміногуанідину не властива  
пряма гепатопротекторна дія при ушкодженні ен-  
дотоксинами гепатоцитів.

В основу корисної моделі поставлено завдан-  
ня вдосконалити відомий спосіб, в якому шляхом  
застосування додаткового чинника, спрямованого  
на відновлення структури мембран гепатоцитів,  
зменшення вмісту продуктів перекисного окиснення  
ліпідів (ПОЛ), відновлення компонентів антиокси-  
дантної системи (АОС) та нормалізацію рівня про-  
запальних цитокінів досягають підвищення ефек-

тивності способу корекції антитоксичної функції  
печінки.

При вирішенні поставленого завдання було  
взято до уваги те, що здатність посилювати анти-  
токсичну функцію печінки притаманна препарат  
рексоду. Його антиоксидантні властивості пов'язані  
із вмістом рекомбінантної Cu-Zn- супероксидди-  
смутази. Остання бере безпосередню участь у  
захисті клітин на початкових стадіях вільноради-  
кального окиснення, перетворюючи супероксидний  
аніон-радикал ( $O_2^-$ ) в менш реакційно-здатний пе-  
роксид водню. При збільшеному утворенні оксиду  
азоту та  $O_2$  зростає ризик надмірної продукції токсичного  
пероксинітриту ( $NOO^\bullet$ ), на інактивацію якого саме й спрямована активність рексоду.

Беручи до уваги наведені міркування, постав-  
лене завдання вирішують тим, що у відомому спо-  
собі корекції антитоксичної функції печінки за умов  
гострого панкреатиту, що включає призначення  
селективного інгібітора індукцйбельної NO-синтази  
аміногуанідину, відповідно до корисної моделі вну-  
трішньоочеревинно лабораторній тварині - білому  
щуру-самцю вводять аміногуанідин по 10 мг/кг  
один раз на день впродовж 7 діб перед моделю-  
ванням гострого панкреатиту, а додатково з інтер-  
валом у 10 хв. застосовують внутрішньоочеревин-  
но препарат рексод з розрахунку 0,05 мг/кг, після  
чого моделюють гострий панкреатит, на фоні якого

(19) UA (11) 51182 (13) U

повторно через 12 год. однократно аналогічним чином вводять аміногуанідин і рексод у наведених дозах, а про ефективність корекції антиоксидантної функції печінки роблять висновок за позитивними змінами біохімічних показників у гомогенаті печінки і сироватці крові.

Спосіб здійснюють таким чином. Лабораторній тварині - білому щуру-самцю, вводять аміногуанідин в дозі 10 мг/кг внутрішньоочеревинно один раз на день упродовж семи діб перед моделюванням гострого панкреатиту, а додатково після введення аміногуанідину з інтервалом у 10 хв. застосовують внутрішньоочеревинно препарат рексод з розрахунку 0,05 мг/кг. Після цього в умовах кетамінового знечулення тварині моделюють гострий панкреатит шляхом охолодження поверхні підшлункової залози хлоретилом за методикою С.О. Шалімова [2]. На фоні патологічного ураження підшлункової залози повторно через 12 год. однократно вводять аміногуанідин і рексод у наведених дозах.

Висновок про ефективність проведеної корекції антиоксидантної функції печінки здійснюють за результатами аналізу динаміки біохімічних показників через одну та сім діб з моменту моделювання патологічного ураження підшлункової залози, зокрема за активністю і вмістом компонентів АОС - супероксиддисмутази (СОД), каталази (КАТ), відновленого глутатіону (ВГ) та вмістом продуктів ПОЛ - гідроперексидів ліпідів (ГПЛ) і ТБК-активних продуктів (ТБК-АП) у гомогенаті печінки, зниженою концентрацією прозапальних цитокінів - інтерлейкіну-6 (ІЛ-6), активністю цитолітичних ферментів - аламініотрансферази (АлАТ) і аспартатамініотрансферази (АсАТ) в сироватці крові.

Приклад 1. Двом білим щурам-самцям масою 200 г упродовж семи діб одноразово внутрішньоочеревинно вводили по 2 мл 1 % водного розчину аміногуанідину (10 мг/кг) та по 1 мл 0,01 % водного розчину рексоду (0,05 мг/кг) з інтервалом між ін'єкціями в 10 хв. Через сім діб лабораторним тваринам в умовах кетамінового знечулення моделювали гострий панкреатит за методикою С.О. Шалімова, для чого відкрито в результаті лапаротомії залозу охолоджували хлоретилом. Далі через 12 год. лабораторним тваринам внутрішньоочеревинно ввели однократно по 2 мл 1 % розчину аміногуанідину та 1 мл 0,01 % водного розчину рексоду. Одного білого щура вивели з експерименту через одну добу, а іншого - через сім діб після моделювання гострого панкреатиту. Оцінку ефективності антиоксидантної функції печінки здійснювали за динамікою змін біохімічних показників, зокрема за активністю і вмістом компонентів системи антиоксидантного захисту - СОД, КАТ, ВГ, вмістом

продуктів ПОЛ - ГПЛ та ТБК-АП в гомогенаті печінки, концентрацією прозапальних цитокінів - ІЛ-6, активністю цитолітичних ферментів - АлАТ і АсАТ в сироватці крові. Результати аналізу порівнювали з аналогічними показниками у контрольних тварин. В результаті дослідження встановили ефективну гепатопротекторну дію рексоду, на що вказували зниження концентрації інтерлейкіну-6, вмісту продуктів ПОЛ та відновлення активності системи антиоксидантного захисту.

Приклад 2. Запропонованим способом коригували метаболічні порушення в печінці за умов гострого панкреатиту в експерименті на 48 нелінійних щурах-самцях. Ефективність способу засвідчили результати, наведені у табл. 1, 2. До контрольної групи увійшли несправжньооперовані тварини, яким проводили лапаротомію без ураження підшлункової залози; до 2 групи відійшли тварини з гострим панкреатитом (2 контрольна патологія); 3-тю групу склали тварини з гострим панкреатитом, корекцію якого проводили за способом-прототипом, а до 4-ї увійшли тварини з гострим панкреатитом, антиоксидантну функцію печінки в яких коригували за запропонованим способом.

Аналіз дослідження виявив позитивний коригуючий вплив запропонованого способу на антиоксидантну функцію печінки на фоні гострого панкреатиту.

Так, комбінований вплив аміногуанідину і рексоду забезпечив зростання активності СОД (на 78 та 154 %), КАТ (на 25 та 99 %), підвищення вмісту ВГ (на 28 та 117 %) та зниження вмісту ГПЛ (на 39 та 44 %), ТБК-АП (на 38 та 52 %) відповідно на 1-шу та 7-у доби експерименту у печінці, порівняно із результатами у тварин 2-ї групи (контрольна патологія) (табл. 1). Аналогічним чином у сироватці крові спостерігали зниження активності АлАТ (на 25 та 28 %), АсАТ (на 22 та 36 %) відповідно до термінів дослідження та концентрації ІЛ-6 на 97 % через 1 добу після моделювання гострого панкреатиту (табл. 2).

З наведених у таблицях 1 і 2 даних видно, що при введенні аміногуанідину і рексоду мало місце підвищення активності СОД (на 27 та 33 %), КАТ (на 16 та 17 %), зростання вмісту ВГ (на 9 та 17 %), зниження вмісту ГПЛ (на 17 та 19 %), ТБК-АП (на 31 та 25 %) у печінці, зниження активності АлАТ (на 12 та 9 %), АсАТ (на 14 та 11 %) відповідно на 1-шу та 7-у доби дослідження та концентрації ІЛ-6 на 97 % (через 1 добу) у сироватці крові порівняно із такими показниками у групі тварин, яким проводили корекцію антиоксидантної функції печінки за способом-прототипом.

Таблиця 1

Показники системи  
прооксиданти/антиоксиданти у печінці при гострому експериментальному панкреатиті ( $M \pm m$ ,  $n=6$ )

Показник	Група тварин			
	1-ша (контроль)	2-га (контрольна патологія)	3-тя (спосіб-прототип)	4-та дослідна)
1 доба:				
СОД, ум.од./кг	3,15±0,08	2,05±0,02*	2,88±0,04**	3,65±0,13**, #
КАТ, мкат/кг	9,89±0,12	7,73±0,03*	8,29±0,02**	9,65±0,09**, #
ВГ, ммоль/кг	4,41±0,08	3,34±0,05*	3,92±0,04**	4,28±0,11**, #
ГПЛ, 10 <sup>3</sup> ум. од./кг	5,20±0,08	8,90±0,12*	6,53±0,01**	5,40±0,08**, #
ТБК-АП, мкмоль/кг	4,63±0,11	9,37±0,07*	8,31±0,08**	5,77±0,23**, #
7 доба:				
СОД, ум.од./кг	3,69±0,08	1,16±0,08*	2,22±0,11**	2,95±0,18**, #
КАТ, мкат/кг	10,25±0,07	4,97±0,08*	8,47±0,20**	9,89±0,10**, #
ВГ, ммоль/кг	4,13±0,05	1,61±0,04*	3,01±0,04**	3,51±0,09**, #
ГПЛ, 10 <sup>3</sup> ум. од./кг	4,48±0,01	10,90±0,09*	7,5±0,24**	6,07±0,32**, #
ТБК-АП, мкмоль/кг	5,10±0,09	12,29±0,05*	7,85±0,06**	5,88±0,17**, #

Примітка: в таблицях 1, 2

\* - зміни достовірні порівняно з показниками тварин контрольної групи ( $p < 0,05$ );

\*\* - зміни достовірні порівняно з контрольною патологією ( $p < 0,05$ );

# - зміни достовірні порівняно з показниками групи тварин з гострим панкреатитом, корекцію якого проводили за способом-прототипом ( $p < 0,05$ )

Таблиця 2

Зміни показників активності маркерних ферментів цитолізу та концентрації інтерлейкіну-6 у сироватці крові при гострому експериментальному панкреатиті ( $M \pm m$ ,  $n=6$ )

Показник	Група тварин			
	1-ша (контроль)	2-га (контрольна патологія)	3-тя (спосіб-прототип)	4-та дослідна)
1 доба:				
АлАТ, ммоль/(год·л)	4,40±0,04	5,57±0,11*	4,79±0,10**	4,19±0,12**, #
АсАТ, ммоль/(год·л)	13,05±0,38	21,8±0,44*	19,53±0,48**	16,83±0,41**, #
ІЛ-6, пг/мл	12,37±1,17	1265,33±49,17*	1090,00±40,70**	38,15±3,23**, #
7 доба:				
АлАТ, ммоль/(год·л)	4,28±0,11	5,99±0,13*	4,73±0,12**	4,33±0,05**, #
АсАТ, ммоль/(год·л)	11,92±0,32	22,39±0,34*	15,96±0,46**	14,27±0,35**, #

Отже запропонований спосіб забезпечує вищу, ніж за способом-прототипом, ефективність корекції антиоксидантної функції печінки при гострому панкреатиті, і може знайти застосування як в експериментальній патології, так і медичній практиці.

Джерела інформації, які слід взяти до уваги:

1. Посохова К.А., Яремчук О.З. / Вплив L-аргініну та аміногуанідину на показники функціо-

нального стану печінки при гострому панкреатиті // Наукові записки Тернопільського національного педагогічного університету ім. Володимира Гнатюка. Серія: Біологія. -2009. - № 1-2 (39). -С. 187-192.

2. Руководство по экспериментальной хирургии / Шалимов С.А., Радзиховский Ф.П., Кейсевич Л.В. – М: Медицина, 1989. - 272 с.