



УКРАЇНА

(19) UA (11) 55956 (13) U  
(51) МПК (2009)  
A61K 38/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під  
відповідальність  
власника  
патенту

**(54) СПОСІБ ВИЗНАЧЕННЯ ВПЛИВУ ЯКТОНУ НА ДІЯЛЬНІСТЬ СЕРЦЯ І ПОКАЗНИКИ СИСТЕМНОЇ ГЕМОДИНАМІКИ У КРОЛІВ ПРИ ІНТОКСИКАЦІЇ НАТРІЄМ ФТОРИДОМ**

1

2

(21) u201009782

(22) 06.08.2010

(24) 27.12.2010

(46) 27.12.2010, Бюл.№ 24, 2010 р.

(72) МАКСИМЧУК ОЛЕНА ОЛЕКСАНДРІВНА, ГОРЧАКОВА НАДІЯ ОЛЕКСАНДРІВНА

(73) НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ О.О. БОГОМОЛЬЦЯ

(57) Спосіб визначення впливу яктону на діяльність серця і показники системної гемодинаміки у кролів при інтоксикації натрієм фторидом, що включає дослідження крові, який **відрізняється** тим, що викликають фторидну інтоксикацію одноразовим введенням натрію фториду в дозі 20 м/кг

при експозиції 40 хвилин, за 1 годину до введення натрію фториду внутрішньовенно вводять яктон у дозі 560 мг/кг, після катетеризації лівого шлуночка серця кролів реєструють головні параметри кардіогемодинаміки - максимальний тиск лівого шлуночка, системний артеріальний тиск і частоту серцевих скорочень, хвилинний об'єм крові, серцевий індекс, систолічний індекс, ударний об'єм крові, загальний периферичний опір, робочий ударний індекс лівого шлуночка, дебіт серця, отримані результати порівнюють з контролем і при зміні показників визначають вплив яктону на кардіо- та системну гемодинаміку кролів при фторидній інтоксикації.

Корисна модель, що заявляється, відноситься до медицини, а саме до фармакології і може бути використана для визначення впливу препаратів різних хімічних структур на діяльність серця і показники системної гемодинаміки у кролів при інтоксикації натрієм фторидом.

Застосування натрію фториду в стоматологічній практиці для лікування і профілактики карієсу, а також в різних галузях сільського господарства може сприяти виникненню інтоксикацій, які характеризуються порушенням діяльності життєво важливих органів. Побічна дія з боку різних органів і систем спостерігається при призначенні фторованих глюкокортикоїдів (6).

В основу змін функцій і метаболізму міокарду, печінки, органів травного тракту при токсичній дії натрію фториду лежать порушення процесів гліколізу, обміну аденілових нуклеотидів, креатинфосфату, нікотинамідних коферментів (2).

Кардіотоксичність, яку можуть викликати фторвмісні препарати, потребує призначення засобів для профілактики і лікування фторидних інтоксикацій (9, 10). Встановлена профілактична та лікувальна ефективність похідного янтарної кислоти - суфану при інтоксикації натрієм фторидом в експериментах на ізольованих папілярних м'язах щу-

рив, а також при внутрішньовенному введенні кролям та внутрішньоочеревинному щурам (2).

В Інституті органічної хімії НАН України синтезований препарат, похідне янтарної кислоти - яктон сукцинат моно [(2-диметиламіно)- етилового ефіру] янтарної кислоти, який подібно іншим похідним янтарної кислоти проявляє антиоксидантну, антигіпоксичну і радіопротекторну дію, може вступати у взаємодію з біолігандами (3, 4, 7, 8).

Найбільш близьким за технічною суттю до способу, що заявляється, є спосіб фармакологічної детоксикації, який дозволяє безпосередньо діяти на токсичну речовину або її рецептори і ліквідувати ряд токсичних ефектів (5).

Задача, яку вирішує спосіб, що заявляється, полягає у вивченні протекторного впливу яктону на показники кардіо- та системної гемодинаміки кролів при фторидній інтоксикації.

Технічний результат при вирішенні задачі полягає в захисті міокарда від шкідливої дії фториду в міокарді за умов інтоксикації натрієм фторидом.

Поставлена задача досягається тим, що у відомому способі, що включає дослідження крові, згідно корисної моделі, викликають фторидну інтоксикацію одноразовим введенням натрію фториду в дозі 20 м/кг при експозиції 40 хвилин, за 1 годину

UA (11) 55956 (13) U

до введення натрію фториду внутрішньовенно вводять яктон у дозі 560 мг/кг, після катетеризації лівого шлуночка серця кролів реєструють головні параметри кардіогемодинаміки - максимальний тиск лівого шлуночка, системний артеріальний тиск і частоту серцевих скорочень, хвилинний об'єм крові, серцевий індекс, систолічний індекс, ударний об'єм крові, загальний периферичний опір, робочий ударний індекс лівого шлуночка, дебіт серця, отримані результати порівнюють з контролем і при зміні показників визначають вплив яктону на кардіо- та системну гемодинаміку кролів при фторидній інтоксикації. Спосіб здійснюється наступним чином:

Досліди проведено на 26 кролях породи Шиншила, масою 2,8-4,8 кг. Дослідження, утримання, годування та евтаназію тварин здійснювали за методичними рекомендаціями ДФЦ МОЗ України (1).

В гострому експерименті (наркоз - уретан 1 г/кг) після катетеризації лівого шлуночка серця кролів (ЛШС) реєстрували головні параметри кардіогемодинаміки - максимальний тиск лівого шлуночка ( $P_{\text{макс/мм.рт.ст.}}$ ), системний артеріальний тиск ( $\text{САТ}_{\text{мм.рт.ст.}}$ ) і частоту серцевих скорочень (ЧСС), Хвилинний об'єм крові ідентифікували за методом термодилуції. Усі показники реєстрували на приладі HP VIRCUA Component Monitoring System фірми "Hewlett Packard (Німеччина). Серцевий індекс ( $\text{СИ, мл/м}^2/\text{хв.}$ ), систолічний індекс ( $\text{СИ, мл/м}^2$ ), ударний об'єм крові (УОК, мл), загальний периферичний опір (ЗПО,  $\text{дин/с/см}^2$ ), робочий ударний індекс лівого шлуночка (РУІЛШ,  $\text{кгм/м}^2/\text{хв.}$ ), робочий індекс лівого шлуночка (РІЛШ,  $\text{кгм/м}^2/\text{хв.}$ ), дебіт серця (Д, мл/с).

Фторидну інтоксикацію викликали одноразовим внутрішньовенним введенням натрію фториду в дозі 20 мг/кг кролям при експозиції 40 хв. Одночасно перед введенням натрію фториду за 1 годину внутрішньовенно вводили яктон у дозі 560 мг/кг.

Результати досліджень опрацьовані статистично з використанням критерію вірогідності Ст'юдента.

При фторидній інтоксикації у кролів (таблиця) змінюються показники кардіо- і системної гемодинаміки, що характеризують скоротливу активність міокарда: зменшується хвилинний та ударний об'єм крові, систолічний індекс, серцевий індекс, робочий індекс лівого шлуночка, робочий ударний

індекс лівого шлуночка, підвищується загальний периферичний судинний опір.

Отримані результати узгоджуються з даними інших дослідників, які досліджували вплив натрію фториду у токсичних дозах. Механізм токсичної дії натрію фториду визначали експериментах на щурах. В умовах блокади гліколізу натрію фторидом (10 мг/кг, через годину повторно 10 мг/кг), при внутрішньоочеревинному введенні, в міокарді щурів спостерігали зниження окислених форм нікотинамідних коферментів та редокс-потенціалу. При цьому рівень відновлених форм нікотинамідних коферментів підвищувався, внаслідок чого сума нікотинамідних коферментів вірогідно не змінювалася.

Яктон при попередньому введенні реалізує кардіопротекторну дію при фторидній інтоксикації стосовно зазначених показників скоротливої активності міокарда, тобто порівняно з контролем не викликає вірогідних змін.  $P_{\text{макс}}$ , САТ, РІЛШ, РУІЛШ, СИ, СИІ, ХОК, УОК.

За даними (8, 11) яктон, як і інші похідні янтарної кислоти знижує вміст малонового діальдегіду, дієнових кон'югатів, підвищує активність ферментів антиоксидантного захисту при гіпоксіях та опроміненні.

На підставі отриманих експериментальних даних можна прогнозувати властивість яктону запобігати токсичним проявам натрію фториду на міокард при курсовому застосуванні.

Висновки:

1. Натрію фторид при введенні кролям внутрішньовенно в дозі 20 мг/кг при експозиції 40 хв., зменшує хвилинний та ударний об'єм крові, систолічний та серцевий індекс, робочий та робочий ударний індекси лівого шлуночка, максимальний тиск в лівому шлуночку, підвищує загальний периферичний судинний опір.

2. Яктон при внутрішньовенному введенні кролям в дозі 560 мг/кг перед застосуванням натрію фториду за 1 годину, запобігає порушенням показників кардіо- і системної гемодинаміки у тварин.

На базі Інституту проблем патології та кафедри фармакології з курсом клінічної фармакології НМУ імені О.О. Богомольця був апробований спосіб, що заявляється, отримані позитивні результати дозволяють рекомендувати його для широкого впровадження в клінічну медицину.

Таблиця

Вплив яктону на показники системної гемодинаміки кролів при фторидній інтоксикації											
Групи тварин	ЧСС уд./хв	$P_{\text{макс, мм.рт.ст.}}$	САТ, мм.рт.ст.	ХОК, мл/хв	СТ мл/м <sup>2</sup> /хв	УОК, мл.	СИ, мл/м <sup>2</sup>	ЗПО, дин/с/см <sup>2</sup>	РІЛШ, кгм/м <sup>2</sup> /хв.	РУІЛШ, кгм/м <sup>2</sup> /хв.	Д, мл/с
Контроль (n=12)	275±15,0	155,5±8,5	130±9,1	1117,7±7,7	3916±61	4,1±0,2	14,2±0,93	10191±780	7202,3±355	25,9±1,3	18,4±1,2
НФ (n=7)	274±16	119,5±6,5*	116±8,2*	858,85±11*	3056±82*	3,0±0,3*	10,72±0,52*	13244±550*	5930,1±25*	20,54±1,2*	14,7±1,3
НФ+Я (n=7)	269,1±17	152,5±11,2**	128,5±3,1**	12630,3±12**	3763±64**	3,5±0,23	4,44±0,2**	14,78±0,62**	10018,5±510**	26,7±1,3**	18,7±1,6

Примітка \* $P<0,05$  щодо контролю

\*\* $P<0,05$  щодо натрію фториду

## ЛІТЕРАТУРА:

1. Доклинические исследования лекарственных средств. Методические рекомендации. // Под ред. член-кор. АМН Украины А.В. Стефанова. - К.: Авицена. - 2002. - 568с.

2. Дьяченко В.Ю. Особенности сократительной активности миокарда в условиях угнетения энергетического обмена. // Состояние и перспективы исследований. Тез. VI съезда фармакологов СССР. - Харьков, 1990. - С.101.

3. Лозинський М.О., Горчакова Н.О., Максимчук О.О., Шермолович А.Ю. Яктон - нова біологічно активна сполука з кардіотропною дією. // Актуальні проблеми синтезу і створення нових біологічно активних сполук та фармакологічних препаратів.: тез. доп. - Львів. - 2008. - С.136.

4. Максимчук О.О., Шермолович А.Ю., Небесна Т.Ю., Нестеренко О.М., Горчакова Н.А., Чекман І.С. Дослідження квантово-фармакологічних властивостей диметиламіноетидового ефіру янтарної кислоти (яктону) і його протонної форми. // Науковий вісник НМУ ім. О.О. Богомольця. - №1 (11) - 2007. - С.36-40.

5. Максимчук О.О. Кардіопротекторна дія яктона на показники кардіо- і системної гемодинаміки у кролів при доксорубіциновій кардіоміопатії // Наук. вісник НМУ. - 2009. - №1. - С.45-50.

6. Машковский М.Д. Лекарственные средства.: В 2 т. - М.: ООО издательство "Новая волна". - 2000. - т.2. - С.126.

7. Небесна Т.Ю., Гуніна Л.М., Чекман І.С., Олійник С.А., Максимчук О.О. Дослідження квантово-фармакологічних властивостей активності янтарної кислоти // Вісник проблеми біології і медицини. - 2009. - С.101.

8. Олійник С.А. Похідні бурштинової кислоти та препарати природного походження у військовій, експериментальній та спортивній медицині. - Київ. - Вид-во Укр. Військово-мед. Академії. - 2001. - 198с.

9. Потяшенко М.М. влияние фторидов на некоторые энергетические и пластические показатели функции миокарда. // Врачебное дело. - 1979. - №9. - С.53-56.

10. Разумов В.В. Хроническая фтористая интоксикация как патология соединительной ткани с исходом в преждевременное старение (аналитический обзор). // Медицина труда и промышленная экология. - 1997. - №11. - С.22-28.

11. Яковлева І.Ю. Дія яктону на показники ліпідної пероксидації та антиоксидантного захисту в органах щурів при фізичному навантаженні на фоні охолодження. // Вісн. проб. біол. і медицини. - 2008. - №4. - С.139-141.