



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **107766** (13) **U**
(51) МПК (2016.01)
A61K 33/00
A61P 3/10 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2015 11677	(72) Винахідник(и): Паламарчук Ірина Віталіївна (UA), Заїчко Наталія Валентинівна (UA)
(22) Дата подання заявки: 26.11.2015	
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 24.06.2016	(73) Власник(и): НАУКОВО-ДОСЛІДНИЙ ІНСТИТУТ РЕАБІЛІТАЦІЇ ІНВАЛІДІВ (НАВЧАЛЬНО- НАУКОВО-ЛІКУВАЛЬНИЙ КОМПЛЕКС) ВІННИЦЬКОГО НАЦІОНАЛЬНОГО МЕДИЧНОГО УНІВЕРСИТЕТУ ІМ. М.І. ПИРОГОВА, Хмельницьке шосе, 104, м. Вінниця, 21100 (UA)
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 24.06.2016, Бюл.№ 12	

(54) СПОСІБ ПРОФІЛАКТИКИ ДІАБЕТИЧНОЇ КАРДІОМІОПАТІЇ В ЕКСПЕРЕМЕНТІ

(57) Реферат:

Спосіб профілактики діабетичної кардіоміопатії в експерименті шляхом застосування донорів гідроген сульфїду. Застосовують сумісно натрієву сіль гідрогенсульфїду разом із антидіабетичним засобом метформіном.

UA 107766 U

Спосіб профілактики діабетичної кардіоміопатії в експерименті належить до медицини, а саме до медичної біохімії, фармакології, ендокринології. Спосіб призначений і може бути використаний для підвищення ефективності профілактики ускладнень цукрового діабету, а саме діабетичної кардіоміопатії.

У хворих на цукровий діабет 1 та 2 типу ризик ушкодження серця та розвитку серцевої недостатності є високим навіть за відсутності традиційних факторів ризику серцево-судинної патології. Патогенез діабетичної кардіоміопатії пов'язаний з метаболічними розладами - порушенням енергопродукції, активацію вільно-радикальних процесів, електролітним дисбалансом, глікозилюванням білків, гіперпродукцію профіброгенних медіаторів в кардіоміоцитах [див. Diabetic cardiomyopathy; Summary of 41 years / Yilmaz S., Canpolat U., Aydogdu S., Abboud E.H. // Korean Circ. J. - 2015. - Vol. 45, №4. - P. 266-272]. Важливу роль в регуляції стану серця та судин відіграє гідроген сульфід, продукція якого в тканинах порушується при цукровому діабеті [див. Biosynthesis of H₂S is impaired in non-obese diabetic (NOD) mice / Brancialeone V., Roviezzo F., Vellecco V. et al. // Br. J. Pharmacol. - 2008. - Vol. 155, №5. - P. 673-680]. Гідроген сульфід є вазодилататором, нейротрансмітером, антиоксидантом, антигіпоксантом, цитопротектором, тому нормалізація його вмісту в тканинах може сприяти профілактиці розвитку діабетичної кардіоміопатії.

Спосіб застосування донору гідроген сульфиду для зменшення кардіального фіброзу при цукровому діабеті в експерименті є відомим [див. Exogenous hydrogen sulfide attenuates cardiac fibrosis through reactive oxygen species signal pathways in experimental diabetes mellitus models / Zheng D., Dong S., Li T. et al. // Cell Physiol. Biochem. - 2015. - Vol. 36, №3. - P. 917-929]. Суть цього способу полягає в щоденному інтраперитонеальному введенні донору гідроген сульфиду (NaHS) тваринам з експериментальним цукровим діабетом. Недоліком цього способу є те, що введення донору гідроген сульфиду не поєднувалось із корекцією рівня глікемії антидіабетичними засобами.

В основу корисної моделі, що пропонується, поставлено задачу, шляхом спільного застосування натрієвої солі гідрогенсульфіду та метформіну підвищити ефективність профілактики діабетичної кардіоміопатії. Технічний результат, який досягається при вирішенні задачі, полягає в підвищенні ефективності терапії цукрового діабету та його ускладнень.

Ця задача забезпечується тим, що згідно корисної моделі з метою профілактики діабетичної кардіоміопатії призначають пероральний антидіабетичний препарат метформін спільно з внутрішньоочеревинним введенням натрієвої солі гідрогенсульфіду (NaHS·H₂O). Натрієва сіль гідроген сульфиду (Sigma-Aldrich, США) є сухою пористою масою, спресованою у пластівці жовтуватого кольору, з характерним запахом, добре розчинна у воді, що випускається у флаконах різного об'єму.

Застосування способу. Спільно з пероральною антидіабетичною терапією метформіном (500 мг/кг маси 1 раз на добу внутрішньошлунково) здійснюють введення натрієвої солі гідрогенсульфіду (NaHS·H₂O) в дозі 3 мг/кг 1 раз на добу внутрішньоочеревинно щурам з експериментальним цукровим діабетом. Профілактичний ефект сполук оцінюють за змінами біохімічних показників в міокарді (маркерів фіброзу, показників енергетичного обміну, оксидативного стресу), рівнем глікемії та вмістом глікозильованого гемоглобіну в крові.

Конкретний приклад застосування способу. Даний спосіб був застосований в експерименті на 50 білих лабораторних щурах-самцях масою 180-250 г. Тварин утримували в стандартних умовах віварію Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова з вільним доступом до води та їжі. Дослідження проведено відповідно до "Положення про використання тварин в біомедичних дослідках". Щурів випадковим чином розподілили на 4 групи, по 10 тварин в кожній. Щурам II, III, IV, V груп здійснили ініціацію цукрового діабету шляхом одноразового введення стептозотину (Sigma, США) внутрішньоочеревинно в дозі 40 мг/кг маси на 0,1 М цитратному буфері (pH 4,5) після попередньої 24-годинної депривації їжі (при збереженому доступі до води). Ознаками розвитку патології були: полідипсія, поліурія, втрата маси тіла, гіперглікемія. Для досліджень брали щурів з рівнем глікемії > 15 ммоль/л. З 3-ї по 28-у добу щурам III групи вводили NaHS·H₂O (3 мг/кг 1 раз на добу внутрішньоочеревинно), щурам IV групи - метформін (500 мг/кг 1 раз на добу внутрішньошлунково), щурам V групи - метформін (500 мг/кг внутрішньошлунково) та NaHS·H₂O (3 мг/кг 1 раз на добу внутрішньоочеревинно). Щурам I групи (контроль) вводили еквівалентні об'єми розчинників. Вміст глюкози в крові визначали за допомогою глюкометра (Accu-Chek Active, Німеччина). Вміст галектину-3 в сироватці крові визначали імуноферментним методом біохімічні показники в міокарді - спектрофотометричними методами.

Кардіопротективний ефект при застосуванні NaHS·H₂O спільно з пероральним антидіабетичним засобом метформіном був вірогідно вищим (в 1,5-2,5 рази, p<0,05) за всіма

показниками порівняно із таким при роздільному введенні $\text{NaHS} \cdot \text{H}_2\text{O}$ та метформіну. Так, у щурів II групи (цукровий діабет без лікування) спостерігалось підвищення вмісту профібrogenного медіатора та чинника ремоделювання міокарду галектину-3 в 2,8 рази ($p < 0,01$) в сироватці крові, а також підвищення вмісту оксипроліну, малонового діальдегіду та лактату (в 1,2-1,8 рази), але зниження вмісту гідроген сульфід, пірувату та АТФ (в 1,5-1,7 рази) в міокарді. Застосування $\text{NaHS} \cdot \text{H}_2\text{O}$ спільно з метформіном ефективно профілакувало розвиток метаболічних порушень в міокарді щурів із стрептозотоциновим діабетом - у щурів V групи вміст галектину-3 в сироватці крові був нижчим в 2,2,-2,8 рази, ніж у щурів III та IV груп. В міокарді щурів V групи вміст оксипроліну, 4 малонового діальдегіду та лактату був меншим (в 1,8-2,5 рази), а вміст гідроген сульфід, пірувату та АТФ був вищим (в 1,5-2,1 рази), ніж у щурів III та IV груп. Також, при спільному застосуванні $\text{NaHS} \cdot \text{H}_2\text{O}$ та метформіну контроль глікемії та рівня глікозильованого гемоглобіну був більш ефективним (в 1,4-1,6 рази), ніж при роздільному застосуванні метформіну. Таким чином, запропонований спосіб є ефективним.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб профілактики діабетичної кардіоміопатії в експерименті шляхом застосування донорів гідроген сульфід, який **відрізняється** тим, що застосовують сумісно натрієву сіль гідрогенсульфід разом із антидіабетичним засобом метформіном.

Комп'ютерна верстка А. Крулевський

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

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