



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **107768** (13) **U**
(51) МПК (2016.01)
A61K 31/00
A61P 25/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2015 11679	(72) Винахідник(и): Заїчко Наталія Валентинівна (UA), Пентюк Наталія Олександрівна (UA), Юрченко Петро Олександрович (UA), Штатько Олена Іванівна (UA), Качула Сергій Олександрович (UA)
(22) Дата подання заявки: 26.11.2015	
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 24.06.2016	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 24.06.2016, Бюл.№ 12	(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)

(54) СПОСІБ КОРЕКЦІЇ НЕЙРОТОКСИЧНОЇ ДІЇ ГІПЕРГОМОЦИСТЕЇНЕМІЇ

(57) Реферат:

Спосіб корекції нейротоксичної дії гіпергомоцистеїнемії шляхом застосування фармакологічних засобів. Призначають полімікроелементний засіб есмін разом із вітамінами групи В, які мають гіпогомоцистеїнемічну дію (піридоксин, кобаламін, фолієва кислота).

UA 107768 U

Спосіб корекції нейротоксичної дії гіпергомоцистеїнемії належить до медицини, а саме до медичної біохімії та фармакології. Він призначений і може бути використаний для зменшення нейротоксичної дії гіпергомоцистеїнемії при різних патологічних станах.

Гіпергомоцистеїнемія є фактором ризику нейроваскулярних і нейродегенеративних захворювань - хвороби Альцгеймера, судинної деменції, периферичної нейропатії, когнітивних порушень [див. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for the neuronal system disorders / Petras M., Tatarkova Z., Kovalska M. [et al.] // J. Physiol. Pharmacol. - 2014. - Vol. 65, №1. - P. 15-23]. Нещодавно встановлено, що нейротоксична дія гомоцистеїну залежить від вмісту гідроген сульфиду (H_2S) в клітинах мозку [див. Hydrogen sulfide attenuates neurodegeneration and neurovascular dysfunction induced by intracerebral-administered homocysteine in mice / Kamat P.K., Kalani A., Givvimani S. [et al.] // Neuroscience. - 2013. - Vol.252. - P. 302-319].

Способи лікування гіпергомоцистеїнемії відомі. До них належить спосіб по деклараційному патенту на корисну модель №83970. - Бюл.№19, 2013. Суть способу полягає в застосуванні комбінації вітамінів групи В у складі Нейрорубіну-форте лактаб та фолієвої кислоти 1 раз на добу. Спосіб дозволяє знизити рівень гомоцистеїну і покращити загальний стан хворих з серцево-судинною патологією. Недоліком вказаного способу є те, що він не призначений для корекції вмісту H_2S в мозку за умов гіпергомоцистеїнемії.

Спосіб корекції обміну H_2S в тканинах є відомим [див. Пат. України №87885. Спосіб корекції вікових змін обміну H_2S в тканинах препаратом «Есмін» / Заїчко Н.В., Ольховський О.С., Юрченко П.О., Мельник А.В., Штатко О.І., опубл. 25.02.2014; Бюл. № 4]. Спосіб включає введення полімікроелементного засобу есміну в дозі 1/7 капсули на 1 кг маси щура 1 раз на добу інтрагастрально. Недоліком вказаного способу є те, що він не призначений для корекції нейротоксичної дії гіпергомоцистеїнемії.

В основу корисної моделі поставлена задача розробити такий спосіб корекції гіпергомоцистеїнемії, який усував би її нейротоксичну дію поряд із нормалізацією вмісту H_2S в центральній нервовій системі. Технічний результат, який досягається при вирішенні завдання, полягає в підвищенні ефективності лікування патологічних станів, пов'язаних з гіпергомоцистеїнемією.

Ця задача вирішується шляхом застосування за новим призначенням полімікроелементного засобу есміну разом із вітамінами групи В, які мають гіпогомоцистеїнемічну дію (піридоксин, кобаламін, фолієву кислоту).

Застосування способу. Виконують введення полімікроелементного засобу есміну (35 мг/кг) сумісно з вітамінами групи В - піридоксин (714 мкг/кг), кобаламіном (14,3 мкг/кг), фолієвою кислотою (143 мкг/кг) 1 раз на добу внутрішньошлунково на 1 % розчині крохмалю щурам з експериментальною гіпергомоцистеїнемією. Лікувальний ефект сполук визначають за змінами рівня гомоцистеїну та нейронспецифічної енолази в сироватці крові, морфологічними змінами в головному мозку тварин [див. Доклінічні дослідження гіпогомоцистеїнемічної дії потенційних лікарських засобів / О.О. Пентюк, М.Б. Луцюк, М.А. Артемчук [та ін.] - К.: ДФЦ МОЗ України, 2007. - 30 а], вмістом H_2S в тканинах мозку за методом Wilinski [див. Carvedilol induces endogenous hydrogen sulfide tissue concentration changes in various mouse organs / Wilinski B., Wilinski J., Somogyi E. [et al.] // Folia Biol (Krakow). - 2011. - Vol. 59, №3-4. - P. 151-155].

Конкретний приклад застосування способу. Даний спосіб був застосований в експерименті на 50 білих лабораторних щурах-самцях масою 250-270 г. Тварин утримували в стандартних умовах віварію Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова з вільним доступом до води та їжі. Всіх тварин годували напівсинтетичною крохмально-казеїновою дієтою із збалансованим вмістом всіх макро- та мікронутрієнтів [див. Гіпергомоцистеїнемія: моделювання та вплив на стан судинної системи в експерименті / О.О. Пентюк, М.Б. Луцюк, К.П. Поставітенко [та ін.] // Досягнення біології та медицини. - 2004. - №1 (3). - С.35-38]. Дослідження проведено відповідно до «Положення про використання тварин в біомедичних дослідках». Щурів випадковим чином розподілили на 5 груп, по 10 тварин в кожній. Щурам II, III, IV, V груп внутрішньошлунково вводили тіолактон D,L-гомоцистеїну (Sigma, США) в дозі 100 мг/кг маси 1 % крохмальному гелі з 1-ї по 28-у добу досліду. Через 1 годину після введення тіолактону гомоцистеїну тваринам внутрішньошлунково вводили у III групі - піридоксин (714 мкг/кг), кобаламін (14,3 мкг/кг), фолієву кислоту (143 мкг/кг); у IV групі - полімікроелементний комплекс есмін (Есмін, АТ «Київський вітамінний завод», Україна) 35 мг/кг маси на добу; у V групі - спільно вводили вказані вітаміни групи В та есмін з 1-ї по 28-у добу досліду. Щурам I групи (контроль) вводили еквівалентні кількості 1% крохмального гелю. Знеживлювали тварин методом декапітації під пропофоловим наркозом. В сироватці крові визначили імуноферментним методом вміст гомоцистеїну (Axis-Shield, Англія) та нейронспецифічної енолази (DAI, США); в гомогенаті мозку визначили вміст H_2S [див. Carvedilol induces endogenous hydrogen sulfide tissue

concentration changes in various mouse organs / Wilinski B., Wilinski J., Somogyi E. [et al.] // Folia Biol (Krakow). - 2011. - Vol. 59, №3-4. - P. 151-155], провели гістологічне дослідження сенсомоторних ділянок кори великих півкуль головного мозку методом світлової мікроскопії (забарвлення гематоксилін-еозин).

Результати оцінки лікувального ефекту досліджуваних сполук показали, що спільне застосування есміну та вітамінів (піридоксину, кобаламіну, фолієвої кислоти) виявило найкращу гіпогомоцистеїнемічну дію та найбільш ефективно зменшило нейротоксичну дію гіпергомоцистеїнемії. Так, у щурів II групи вміст гомоцистеїну був вищим в 2,54 разу, вміст нейронспецифічної енолази - в 1,47 разу, а вміст H_2S в тканинах мозку - меншим в 2,1 разу, ніж у тварин I групи (контроль). Проте, у щурів V групи рівень гомоцистеїну в сироватці крові був меншим на 41,5 %, рівень сироваткової нейронспецифічної енолази - на 52,4 %, а вміст H_2S в тканинах мозку був вищим на 95,2 %, ніж у тварин II групи. Лікувальний ефект окремого застосування вітамінів групи B або есміну у щурів III та IV групи за вказаними показниками був на 15-20 % гіршим, ніж у щурів V групи. Морфологічне дослідження сенсомоторних ділянок кори великих півкуль головного мозку у щурів V групи не виявило ознак нейродегенерації, гіперхромії нейронів, змін структури нейропілю, вогнищ клітинних розріджень, порушень структури судин кровоносного русла, перичелюлярного та периваскулярного набряку, тромбозів, які були найбільш виразні у щурів II групи і наявні у щурів III та IV груп. Таким чином, запропонований спосіб є ефективним.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб корекції нейротоксичної дії гіпергомоцистеїнемії шляхом застосування фармакологічних засобів, який **відрізняється** тим, що призначають полімікроелементний засіб есмін разом із вітамінами групи B, які мають гіпогомоцистеїнемічну дію (піридоксином, кобаламіном, фолієвою кислотою).

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