



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **102939** (13) **U**
(51) МПК (2015.01)
A61K 39/00

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2015 05191	(72) Винахідник(и): Багмут Ірина Юріївна (UA), Кучерявченко Марина Олександрівна (UA), Клименко Микола Олексійович (UA), Щербань Микола Гаврилович (UA), Жуков Віктор Іванович (UA), Поліщук Тетяна Василівна (UA)
(22) Дата подання заявки: 27.05.2015	
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 25.11.2015	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.11.2015, Бюл.№ 22	(73) Власник(и): ХАРКІВСЬКА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ, вул. Корчагінців, 58, м. Харків, 61176 (UA)

(54) СПОСІБ КОРЕКЦІЇ ЕНДОГЕННОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ ОЛІГОЕФІРАМИ У ТВАРИН

(57) Реферат:

Спосіб корекції ендогенної інтоксикації олігоефірами у тварин здійснюють шляхом введення антиоксидантної речовини. Як антиоксидантну речовину використовують 1500 УО ретинолу, 4,5 мг α -токоферолу, по 15 мг-метіоніну, глутамінової, лимонної й аскорбінової кислот, 15 мг зеленого чаю і 75 мг фосфатидного концентрату на добу на 1 тварину протягом 60 днів.

UA 102939 U

Корисна модель належить до медицини, а саме до гігієни і токсикології, і може бути використана для корекції ендогенної інтоксикації олігоефірами у тварин.

Відомий спосіб корекції EI на моделі ендотоксикозу (розлитого калового перитоніту) у щурів [Савченкова Л.В., Бадинов А.В. Оценка антирадикальной активности ацелизина в комбинации с тиотриазолином на модели эндогенной интоксикации// Современные проблемы токсикологии. - 2005. - № 2, - С.73-76.], відтвореного шляхом перфорування товстого кишечника голкою Дюфо в умовах лапаротомії, яку проводили при анестезії (1 % розчину тіопенталу натрію внутрішньом'язово в дозі 70 мг/кг).

Про розвиток ендогенного токсикозу судили по накопиченню вільнорадикальних реакцій на тлі зниження активності основних компонентів антиоксидантної системи. Для корекції EI використовували введення ацелізіну в дозі 43,5мг/кг і тіоріазоліну в дозі 67,9 мг/кг внутрішньочеревно за 70 хвилин до початку моделювання ендотоксикозу. При цьому при порівнянні з даними контрольної групи (застосування пентоксифіліну) спостерігається пригнічення процесів генерації вільних радикалів (зниження на 49 %) і підвищення виживаності тварин в умовах тривалого патологічного стану.

Разом з тим, істотним недоліком цього методу є використання ацилізіну, основною діючою речовиною якого є ацетилсаліцилова кислота, застосування якої супроводжується побічними проявами (розвиток ерозивно-виразкового ураження ШКТ, шлунково-кишкових кровотеч, алергічні реакції, які часто виникають, тромбоцитопенія, гіпокоагуляція і ін.), що значною мірою обмежує призначення даного медикаментозного засобу.

Відомим є спосіб лікування EI у щурів, при якому готують водний розчин Полтавського бішофіту із розрахунку 5 г бішофіту на 1000 мл дистильованої води та вводять внутрішньошлунково в дозі 1 % від маси тіла тварини.

Тобто щурам з масою 200 г вводять щоденно по 2 мл розчину бішофіту протягом 12 днів. Спосіб корекції ефективний в умовах його використання, як при профілактиці розвитку EI, до відтворення патологічної моделі та при застосуванні курсу бішофіту на тлі вже відтвореної експериментальної патології (пат. України № 38854).

Недоліки способу пов'язані з тим, що він не є ефективним при інтоксикації олігоефірами.

В основу корисної моделі поставлено задачу удосконалення способу корекції ендогенної інтоксикації олігоефірами у тварин, в якому за рахунок зміни антитоксичної речовини, досягається інгібування вільнорадикальних процесів, ПОЛ, активується антиоксидантна система і підвищується стійкість біологічних мембран до токсичного впливу олігоефірів.

Поставлена задача вирішується в способі корекції ендогенної інтоксикації олігоефірами у тварин, який здійснюють шляхом введення антитоксичної речовини, згідно з корисною моделлю, як антитоксичну речовину використовують 1500 УО ретинолу, 4,5 мг α -токоферолу, по 15 мг - метіоніну, глутамінової, лимонної і аскорбінової кислот, 15 мг зеленого чаю і 75 мг фосфатидного концентрату на добу на 1 тварину протягом 60 днів.

Використання нутритивного антирадикального, антиперекисного комплексу впливає на виразність ПОЛ і підвищує антиоксидантну систему.

Зелений чай має антиоксидантні властивості за рахунок вмісту катехінів, компоненти якого перевищують антиоксидантні властивості вітаміну С в 100 разів. Містить нутрієнти, мікроелементи, вітаміни, катехіни. Нутрієнти представлені білками - 17 амінокислот, волокнами. Мікроелементи - один з найбагатших продуктів Mg^{2+} , міститься Ca^{2+} , Fe^{2+} , K^{+} , P, I, Zn^{2+} , Mn^{2+} , Cu^{2+} , F^{+} . Вітаміни A, E, K.

Фосфатидний концентрат - продукт переробки соняшникової олії. Фосфатиди, які входять до продукту, являють собою ліпоїди, що містять залишок фосфорної кислоти та азотисту основу.

Глутамінова кислота - замінима амінокислота. Бере участь у білковому і вуглеводному обміні, стимулює окислювальні процеси, сприяє знешкодженню та виведенню з організму аміаку, шляхом утворення аміду глутамінової кислоти - глутатіону. Декарбоксилювання глутамінової кислоти призводить до утворення гамма-аміномасляної кислоти (ГАМК), що грає важливу роль у процесах гальмування функції нервових клітин, грає роль нейромедіатора з високою метаболічною активністю в головному мозку, стимулює окислювально-відновні процеси в головному мозку, обмін білків, нормалізує обмін речовин, нормалізує стан ендокринної системи, бере участь у синтезі амінокислот, ацетилхоліну, аденозинтрифосфорної кислоти, підвищує стійкість організму до гіпоксії, служить сполучною ланкою між обміном вуглеводів і нуклеїнових кислот, нормалізує показники гліколізу у крові і тканинах, має гепатозахисну дію, пригнічує секреторну функцію шлунка; регулює метаболічні процеси в центральній нервовій системі, має ноотропну, дезінтоксикаційну дію, що зв'язує аміак.

Лимонна кислота міститься в мітохондріях, є проміжним продуктом метаболічного циклу трикарбонових кислот, грає біохімічну роль реакцій клітинного дихання організму.

Аскорбінова кислота - є кофактором реакцій гідроксилювання і амідування - переносить електрони на ферменти, забезпечуючи їх відновлювальним еквівалентом. Бере участь у реакціях гідроксилювання, окисленні бічних ланцюгів лізину, окисленні фолієвої кислоти, метаболізмі мікросом печінки і гідроксилюванні дофаміну з утворенням норадреналіну. Активно бере участь у багатьох окисно-відновних реакціях, чинить неспецифічний загальностимулюючий вплив на організм. Підвищує адаптаційні здатності організму, сприяє процесам регенерації.

Метіонін - незамінна амінокислота, донатор рухливих метильних груп для синтезу холіну, фосфоліпідів, реалізації ліпотропного ефекту. Бере участь у синтезі адреналіну, білків, процесах переметилування, дезамінування, декарбоксилювання. Бере участь в обміні сірковмісних амінокислот, адреналіну, креатиніну, ціанкобаламін, аскорбінової та фолієвої кислот, гормонів, ферментів. Має дезінтоксикаційний ефект. Надає метаболіючу гепатопротекторну дію.

Ретинол жиророзчинний вітамін-антиоксидант. В організмі синтезується з β -каротину - бере участь в окисно-відновних процесах, регуляції синтезу білків, сприяє нормальному обміну речовин, функції клітинних і субклітинних мембран, необхідний для росту нових клітин, сповільнює процес старіння.

α -токоферол-вітамін Е - має антиоксидантну активність і сприяє збереженню структури та функції біологічних мембран. Сприяє посиленню ферментативних антиоксидантних систем. Найважливішою функцією вважається захист клітинних мембран від пошкодження, що захищає ліпіди мембран від перекисного окислення і пошкодження вільними радикалами, пригнічує метаболізм арахідонової кислоти, пригнічує утворення нітрозозамінів всередині організму, стимулює клітинний імунітет, регулює диференціювання і гальмує активну проліферацію клітин, стимулює активність мембранозв'язуючого ферменту - цитохрому P_{450} , а також уповільнює старіння і запобігає розвитку раку шкіри, захищає від шкідливого впливу сонячних променів.

Вибір групи епоксидовмісних олігоєфірів був обґрунтований великими обсягами їх виробництва, широким контактом з населенням у виробничих умовах та в побуті, а також необхідністю обґрунтування патофізіологічних механізмів розвитку структурно-метаболических порушень, складання прогнозу потенційної небезпеки для людини, навколишнього середовища та розробки способів антирадикальної, антиперекисної і мембранопротекторної корекції в умовах тривалого субтоксичного впливу на організм.

Олігоєфіри за умов тривалого надходження в організм пероральним шляхом, здатні формувати розвиток мембранної патології під впливом 1/10 та 1/100 LD_{50} . Олігоєфір Л-501-2-100 в 1/100 LD_{50} стимулює вільнорадикальні процеси, ПОЛ, виснажує систему антрадикального і антперекисного захисту на тлі розвитку дистрофічних і деструктивних процесів, в основі яких лежить молекулярна мембранна патологія.

Для дослідження в роботі був використаний за попередніми дослідженнями найбільш токсичний олігоєфір, який являє собою ацеталмонометилового ефіру поліоксіетиленгліколю з регламентованими фізико-хімічними властивостями. На підставі результатів гострої токсичності Л-501-2-100 належить до помірно токсичних сполук (3 клас небезпеки), не має кумулятивних властивостей. Середньосмертельна доза (LD_{50}) для білих щурів перебувала на рівні 3,46 г/кг маси тварини, а коефіцієнт кумуляції (Кк) на рівні 9,8.

Досліди проводили на статевозрілих білих щурах популяції Вістар, масою 180-190 г, які піддавалися щоденному пероральному впливу водними розчинами олігоєфіру з розрахунку 1/100 LD_{50} . Водні розчини олігоєфіру вводили внутрішньошлунково за допомогою металевого зонда вранці до годівлі тварин.

Тривалість тривалого субтоксичного впливу становила 60 діб. При постановці експерименту керувалися правилами гуманного ставлення до тварин і вимог "Європейської конвенції про захист тварин, які використовуються в науковому досвіді". - Страсбург, 1986. Програма дослідження передбачала вивчення стану системно-антисистемної взаємодії оксидантно-антиоксидантних процесів у динаміці субтоксичного впливу олігоєфіру Л-501-2-100 і при використанні раціону харчування тварин, що має антирадикальну і антиперекисну спрямованість.

В першу групу було включено 60 білих щурів, які піддавалися токсифікації ксенобіотиком в дозі 1/100 LD_{50} і знаходилися на стандартному раціоні віварію (білки забезпечували - 18 %, жири - 26 %, вуглеводи - 56 % енергетичної цінності). У другу групу було включено 60 тварин, які отримували як добавку до раціону комплекс: 1500 УО ретинолу, 4,5 мг α -токоферолу, по 15 мг - метіоніну, глутамінової, лимонної та аскорбінової кислот, 15 мг - зеленого чаю і 75 мг фосфатидного концентрату на добу на 1 тварину. Третя група була представлена контролем - 15 білих щурів. Динамічне спостереження за станом тварин здійснювалося на 15, 30, 45 і 60

добу. У кожній дослідній та контрольній групі налічувалося 15 білих щурів. Всього було використано 135 тварин. Оцінка стану системно-антисистемного взаємодії здійснювалася за найбільш інформативними біохімічними корелятами, які відображають процеси окисдантної та антиоксидантної взаємодії токсифікованих тварин.

5 Про стан організму судили по накопиченню малонового діальдегіду, дієнових кон'югатів, відновленого глутатіону, вмісту вільних сульфгідрильних груп, по активності каталази, глутатіонпероксидази, супероксиддисмутази, церулоплазміну. Стан вільно радикальних процесів і перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) вивчався також з використанням надслабкого світіння хемілюмінесцентним методом. При цьому реєструвалась інтенсивність H_2O_2 індукованої люмінолзалежної біохемілюмінесценції сироватки крові. Стан окислювально-відновлювальних процесів досліджувався за інтенсивністю продукції вуглекислого газу тваринами враховуючі слабкі алергенні властивості лапроксидів. Вивчалась вираженість реакції специфічного пошкодження базofilів, специфічного лізису лейкоцитів та специфічної агрегації лейкоцитів.

10 Тривалий субтоксичний вплив Лапроксиду Л-303 у $1/100 LD_{50}$ стимулює вільнорадикальні процеси, ПОЛ і антиоксидантну систему на початкових строках токсифікації і до 40-х діб перорального надходження до організму. В наступні терміни спостереження, на тлі триваючої активації вільнорадикальних процесів і ПОЛ, спостерігається суттєве інгібування антиоксидантної системи на 50-ту та 60-ту добу експерименту. Додаткове використання антиоксидантного нутрітивного комплексу значно пригнічує вільнорадикальні процеси, ПОЛ і стимулює систему антирадикального та антиперекисного захисту, що супроводжується стабілізацією біологічних мембран і модуляцією взаємодії оксидантно-антиоксидантного гомеостазу.

15 Отримані данні свідчать про достатньо високу антиоксидантну активність антирадикального, антиперекисного і мембранопротекторного нутрітивного комплексу, який може використовуватись як профілактичний антиоксидантний засіб в умовах оксидативного стресу.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

30 Спосіб корекції ендогенної інтоксикації олігоефірами у тварин, який здійснюють шляхом введення антиоксидантної речовини, який **відрізняється** тим, що як антиоксидантну речовину використовують 1500 УО ретинолу, 4,5 мг α -токоферолу, по 15 мг-метіоніну, глутамінової, лимонної й аскорбінової кислот, 15 мг зеленого чаю і 75 мг фосфатидного концентрату на добу на 1 тварину протягом 60 днів.

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