



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **71031** (13) **U**  
(51) МПК (2012.01)  
**G01N 33/00**

## (12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: <b>u 2012 01755</b>	(72) Винахідник(и): <b>Губський Юрій Іванович (UA), Ніженковська Ірина Володимирівна (UA), Брюзгіна Тетяна Семенівна (UA), Яніцька Леся Василівна (UA)</b>
(22) Дата подання заявки: <b>17.02.2012</b>	
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: <b>25.06.2012</b>	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: <b>25.06.2012, Бюл.№ 12</b>	(73) Власник(и): <b>НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ О.О. БОГОМОЛЬЦЯ, бул. Т. Шевченка, 13, м. Київ-4, 01601 (UA)</b>

## (54) СПОСІБ ОЦІНКИ ЕФЕКТИВНОСТІ ПРОТЕКТОРНОЇ ДІЇ НІКОТИНАМІДУ ПРИ ТОКСИЧНОМУ УРАЖЕННІ 1,2-ДИХЛОРЕТАНОМ

### (57) Реферат:

Спосіб оцінки ефективності протекторної дії нікотинаміду при токсичному ураженні 1,2-дихлоретаном шляхом дослідження тканин щурів за допомогою газорідинної хроматографії. При цьому визначають жирнокислотний склад ліпідів тканин головного мозку щурів, отруєних 1,2-дихлоретаном до і після дії нікотинаміду, порівнюють з контролем і при нормалізації показників оцінюють ефективність протекторної дії нікотинаміду.

UA 71031 U



Корисна модель, що заявляється, належить до медицини, а саме до фармакотерапії, і може використовуватися для вивчення протекторної дії нікотинамідом.

Несприятлива екологічна ситуація в Україні диктує необхідність глибокого дослідження патологічних станів, що виникають в організмі людини і тварин внаслідок несприятливої дії чужорідних хімічних сполук - так званих "ксенобіотиків", які можуть спричиняти токсичні ураження клітини та субклітинних структур організму людини і тварини.

Особливо небезпечними для організму людини є біоцидні ксенобіотики, які використовуються в промисловому виробництві, побутовій хімії, є продуктами урбанізації навколишнього середовища і життєдіяльності мегаполісів, такі як представники класу хлоровуглеводнів, зокрема хлоралканів. Зазначені сполуки є цитотоксичними отрутами, що спричиняють важкі ураження субклітинних структур, порушують функціонування життєво важливих органів, особливо печінки, нирок, міокарду та головного мозку. Як доведено сучасними дослідженнями, в основі молекулярних механізмів ушкодження тваринних клітин хлоралканами лежать їх мембранотоксичні ефекти з первинними змінами фізико-хімічних властивостей ліпідного матриксу біомембран та ураження генетичного апарату, що найбільш детально вивчені в клітинах печінки на прикладі тетрахлорметану [1, 2].

За даними провідних вітчизняних та зарубіжних токсикологів, отруєння хлоралканами посідає 2-3 місце в структурі гострих інтоксикацій населення різними ксенобіотиками, а серед хлоралканів провідне місце (близько 90 % всіх випадків гострих отруєнь) займає 1,2-дихлоретан та тетрахлорметан [3].

Разом з тим, незважаючи на високу небезпечність для організму людини гострих та хронічних отруєнь 1,2-дихлоретаном та тетрахлорметаном, біохімічні та біофізичні механізми ушкодження мембранних структур головного мозку при інтоксикації цією сполукою лишаються значною мірою нез'ясованими, у зв'язку з чим антидотна терапія інтоксикацій хлоралканами відсутня, а засоби фармакологічної корекції ураження клітин є малоефективними.

Відомо, що нікотинамід (вітамін PP) є основним попередником в біосинтезі нікотинамідних коферментів НАД та НАДФ - переносників електронів в окислювально-відновлювальних реакціях в мембранах мітохондрій, функціонування яких в умовах токсичного ураження клітин хлоралканами суттєво порушується [4]. Крім того, протекторна дія коферментного вітаміну може реалізуватись завдяки його здатності активувати процеси транспорту, утилізації та окислення глюкози - основного енергетичного субстрату мозку; висловлюється також припущення про безпосередню антиоксидантну дію нікотинамідом як піридинового похідного [5]. Виходячи з викладеного, можна дійти висновку, що коферментний препарат нікотинамід може застосовуватися як ефективний фармакологічний засіб, що протидіє несприятливим біохімічним зсувам в тканині головного мозку за умов токсичного ураження хлоралканами.

Таким чином, важливою частиною при оцінці антиоксидантної дії нікотинамідом є вивчення ефективності його використання при токсичному ураженні 1,2-дихлоретаном.

Відомий спосіб використання тіотриозоліну по попередженню токсичного впливу доксорубіцину [6].

Однак, цей спосіб не дозволяє оцінити ефективність використання нікотинамідом при токсичному ураженні 1,2-дихлоретаном.

Найбільш близьким за технічним вирішенням до способу, що заявляється, є спосіб оцінки ефективності корекції порушень ліпідного обміну ентогергелем [7], який вибрано як прототип.

Однак, цей спосіб не дозволяє прогнозувати ефективність використання нікотинамідом при токсичному ураженні 1,2-дихлоретаном.

Задача корисної моделі, що заявляється, полягає у вивченні протекторної дії нікотинамідом на попередження токсичного впливу 1,2-дихлоретану на тканини головного мозку щурів.

Технічний результат, який досягається, полягає в підвищенні ефективності використання нікотинамідом, забезпечення протекторної дії та її результативності.

Поставлена задача вирішується тим, що у відомому способі, що передбачає дослідження тканин щурів за допомогою газорідинної хроматографії, згідно з корисною моделлю, визначають жирнокислотний склад ліпідів тканин головного мозку щурів, отруєних 1,2-дихлоретаном до і після впливу нікотинамідом, порівнюють з контролем і при нормалізації показників оцінюють ефективність протекторної дії нікотинамідом.

Переваги цього способу: чутливість газорідинної хроматографії -  $10^{-8}$  А, висока інформативність, що дозволяє визначити ступінь порушень ліпідного метаболізму. За допомогою цього метода можна перевірити ліпідні порушення в динаміці, прогнозувати подальший перебіг захворювань, контролювати правильність призначення ліків та ефективність лікування.

Спосіб здійснюється наступним чином:

1. Моделювання гострої інтоксикації хлоралканами проводили на щурах-самцях лінії Вістар з масою тіла 180-200 г. 1,2-Дихлоретан вводили одноразово внутрішньошлунково в такій дозі - 3,0 мл/кг маси тіла 25 %-го розчину на рослинній олії.

2. Нікотинамід вводили в дозі 200 мг/кг маси тіла внутрішньочеревно через 1, 24, 36 годин після отруєння хлоралканом.

3. Матеріал для дослідження забирали під легким ефірним наркозом. Підготовку і газохроматографічний аналіз тканин головного мозку проводили згідно з методикою [8].

Результати досліджень тканин головного мозку експериментальних щурів наведені у табл. 1.

Таблица 1

Результати досліджень тканин головного мозку експериментальних щурів (в %)

ЖК	Контроль	Модель	Лікування
C <sub>18:0</sub>	14,6±1,0	9,6±1,0*	13,2±1,0
C <sub>18:1</sub>	20,8±1,5	12,5±1,0*	18,2±1,3
C <sub>20:4</sub>	14,6±1,3	24,0±1,6*	16,6±1,5
Σ ПНЖК	32,2±1,3	35,6±1,6*	27,2±2,0
$K = \frac{C_{18:0} + C_{18:1}}{C_{20:4}}$	2,4	0,9	1,9

\*p<0,05 при порівнянні з контролем

Із табл. 1 бачимо, що після використання нікотинамід у спостерігалася нормалізація ліпідних показників тканин головного мозку експериментальних щурів при токсичному ураженні 1,2-дихлоретаном.

На базі кафедри біоорганічної, біологічної та фармацевтичної хімії НМУ ім. О.О. Богомольця проведена оцінка ефективності використання нікотинамід при токсичному ураженні 1,2-дихлоретаном головного мозку експериментальних щурів (n=21).

Таким чином, даний спосіб досить точний для оцінки ефективності нікотинамід при токсичному ураженні 1,2-дихлоретаном і може бути рекомендованим для впровадження в практичну медицину.

Джерела інформації:

1. Губський Ю.І. ДНК ядерного хроматину: вільно радикальні механізми хімічного походження // Мед. хімія. - 1999. - Т.1. - №1. - С. 7-14.

2. Губский Ю.И. Токсическая гибель клетки: свободно-радикальное повреждение ДНК и апоптоз // Лікування та діагностика. - 2001. - №4. - С. 8

3. Лужников Е.А., Костомарова Л.Г. Острые отравления. - М.: Медицина, 1989. - 432 с.

4. Нацюк М.В., Чекман И.С. Содержание никотинамидных коферментов в печени и миокарде крыс, отравленных дихлорэтаном // Бюл. эксперим. биол. мед. - 1975. - Т.79. - №4. - С. 58-60.

5. Губський Ю.І., Горюшко Г.Г., Бобкова Л.С. Левицький Є.Л., Даниленко В.П., Афанасенко О.В. Вивчення взаємозв'язків між антиоксидантними та квантово-механічними характеристиками похідних піридин карбонових кислот // Вісник фармації. - 2003. - Т. 33. - №1. - С. 11-15.

6. Трофімова Т.С., Брюзгіна Т.С., Чекман І.С. та інш. Вплив тіотриазоліну на ліпідні показники печінки та серця щурів при токсичній дії доксорубіцину // Запорожский медицинский журнал - 2005. - №1. - С.124-126.

7. Патент України 31257, Задоріна О.В., Губський Ю.І., Брюзгіна Т.С. Спосіб оцінки ефективності корекції порушень ліпідного обміну ентеросгелем. - 2008. - Бюл. № 6, - 4 с.

8. Губський Ю.І., Яніцька Л.В., Брюзгіна Т.С. Жирнокислотний склад ліпідів головного мозку щурів при токсичному ураженні 1,2-дихлоретаном та введенні нікотинамід // Сучасні проблеми токсикології. - 2005. - № 1. - С. 19-22.

#### ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб оцінки ефективності протекторної дії нікотинамід при токсичному ураженні 1,2-дихлоретаном, що здійснюють шляхом дослідження тканин щурів за допомогою газорідної хроматографії, який відрізняється тим, що визначають жирнокислотний склад ліпідів тканин

головного мозку щурів, отруєних 1,2-дихлоретаном до і після дії нікотинаміду, порівнюють з контролем і при нормалізації показників оцінюють ефективність протекторної дії нікотинаміду.

---

Комп'ютерна верстка А. Крулевський

---

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

---

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