



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **41721** (13) **U**
(51) МПК (2009)
C07C 55/00
A61K 31/185

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) 1-ДЕЗОКСИ-1-N-МЕТИЛАМОНІЮ-D-ГЛЮЦИТОЛУ СУКЦИНАТ

1

2

(21) u200812349

(22) 20.10.2008

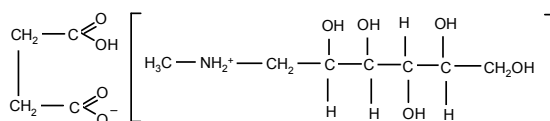
(24) 10.06.2009

(46) 10.06.2009, Бюл. № 11, 2009 р.

(72) АЛЕКСЕЄВА ЛЮДМИЛА ЄВГЕНЬЄВНА, RU,
КОВАЛЕНКО АЛЕКСЕЙ ЛЕОНІДОВІЧ, RU

(73) ЕКОФАРМ ПАТЕНТ МЕНЕДЖМЕНТ АГ

(57) 1. 1-дезоксиг-1-N-метиламонію-D-глюцитолу
сукцинат формули:



2. Сполука за п. 1, що проявляє антидіабетичну активність.

3. Сполука за п. 1, що проявляє діуретичну активність.

4. Сполука за п. 1, що проявляє антиагрегантну активність.

Корисна модель відноситься до фармацевтики і медицини, а саме до нової хімічної сполуки з групи четвертинних амонієвих солей янтарної кислоти, і може бути використаний при створенні лікарських препаратів антидіабетичної, діуретичної дії і для корекції гемореологічних порушень.

При створенні лікарських препаратів поряд із завданням підвищення ефективності дії, не менш важливим є зниження побічних ефектів при їх вживанні, тому розробники ведуть пошук нових біологічно активних речовин серед хімічних сполук, що володіють низькою токсичністю. До таких з'єднань відносяться, наприклад, четвертинні амонієві солі янтарної кислоти, що проявляють різну біологічну активність і які використовують в якості діючого початку лікарських препаратів.

Відомі сполуки групи четвертинних амонієвих солей янтарної кислоти - амонія сукцинат, описаний в патенті РФ №2108095, і 2-етіл-6-метил-3-піридина сукцинат, описаний в патенті РФ №22144822. Вони володіють протиішемичною, антисклеротичною дією і можуть бути використані при лікуванні ішемії мозку.

Також відомий 6-метилурацилу сукцинат, описаний в патенті РФ №2259357, що проявляє активність антигіпоксії.

Крім того, відомий натрію глюкаміна сукцинат, вперше описаний в євразійському патенті №000879 «Інфузійний розчин «Реамберін», який володіє антигіпоксичною, антиоксидантною і гепатопротекторною активностями. Натрію глюкаміна

сукцинат використовується в якості діючого початку в лікарських препаратах «Ін'єкційний лікарський засіб - ЦИТОФЛАВІН, що володіє цитопротекторною дією» (євразійський патент №001099) і «Дезінтоксикаційний інфузійний розчин» (євразійський патент №007865).

Найбільш близьким аналогом сполуки, яка заявляється, по структурі, молекулярній масі і спрямованості фармакологічної дії є описана в патенті РФ №2228174 сполука - біс(2-гідрокси-N,N,N-триметилетанамінія) сукцинат, загальної формули $C_{14}H_{32}N_2O_6$. Заявлена біологічна активність, яку проявляє дана сполука, полягає в зниженні рівнів інсуліну в плазмі крові, в зниженні патологічно підвищених рівнів глюкози в плазмі крові, в зниженні патологічно підвищених рівнів тригліцеридів і холестерину в плазмі крові, підвищенні патологічно знижених рівнів ліпопротеїнів високої щільності в плазмі крові. Вказані властивості дозволяють використовувати янтарнокислий біс(2-гідрокси-N,N,N-триметилетанамінія) для лікування інсулінової резистентності, цукрового діабету, гиперліпідемії.

Проте дана сполука не впливає на вироблення власного інсуліну, і, крім того, не повною мірою впливає на широкий спектр патологічних змін в організмі, що супроводжують розвиток цукрового діабету.

Цукровий діабет розвивається внаслідок недостатності в організмі гормону інсуліну, яка виникає в результаті неповноцінності підшлункової за-

(19) **UA** (11) **41721** (13) **U**

лози, печінка і м'язи втрачають здатність перетворювати цукор, що потрапляє в організм, на глікоген, цукор накопичується в крові і виводиться з організму з сечею. У більш складних випадках, слабшає функція печінки, і в ній перестають знешкоджуватися продукти розпаду білків і жирів. В результаті, в крові, а потім в сечі з'являється значна кількість ацетонових тіл, накопичення яких спричиняє за собою порушення кислотно-лужної рівноваги організму і розвиток ацидозу. Ацидоз може привести до діабетичної коми.

До важких ускладнень цукрового діабету відносяться значні зміни серцево-судинної системи, нирок, органів зору.

Таким чином, при цукровому діабеті розвивається цілий комплекс патологічних змін, що приводить до необхідності використання разом із замісною терапією - лікування інсуліном або препаратами, що активують функцію підшлункової залози, цілого ряду інших лікарських засобів, які сприяють швидкому виведенню з організму продуктів розпаду і чинять нормалізуючу дію на судинно-тромбоцитарну ланку гемостазу.

Завданням корисної моделі є створення нової хімічної сполуки, яка володіє антидіабетичною дією при низькій токсичності і дозволяє впливати на комплекс патологічних змін, супутніх цукровому діабету, за рахунок прояву діуретичної і антиагрегантної активностей.

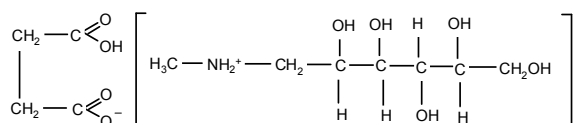
Поставлене завдання вирішується створенням нової хімічної сполуки - 1-дезоксигуанідин-1-N-метиламмоніа-D-глюцитолу сукцината.

Також поставлене завдання вирішується тим, що 1-дезоксигуанідин-1-N-метиламмоніа-D-глюцитолу сукцинат проявляє антидіабетичну активність.

Також поставлене завдання вирішується тим, що 1-дезоксигуанідин-1-N-метиламмоніа-D-глюцитолу сукцинат проявляє діуретичну активність.

Також поставлене завдання вирішується тим, що 1-дезоксигуанідин-1-N-метиламмоніа-D-глюцитолу сукцинат проявляє антиагрегантну активність.

Авторами справжньої корисної моделі синтезована нова речовина і-дезоксигуанідин-1-N-метиламмоніа-D-глюцитолу сукцинат загальної формули $C_{11}H_{22}NO_9$, структурної формули:



Заявлена хімічна сполука є моноглюкамінною сіллю янтарної кислоти. Його одержують шляхом змішування янтарної кислоти, 1-дезоксигуанідин-D-глюцитолу (меглюміна) і води в певному кількісному співвідношенні. Наприклад, в скляну ємність завантажують 500г води, 118г янтарної кислоти, 195г меглюміна, перемішують до повного розчинення компонентів при кімнатній температурі. Потім розчин фільтрують і сушать розпилювальною або ліофільною сушкою. Отримують 298г 1-дезоксигуанідин-D-глюцитолу сукцината (меглюміна сукцината), вихід 95,2%.

Фізико-хімічні властивості заявленої сполуки представлені в Таблиці 1.

Дослідження токсичності 1-дезоксигуанідин-1-N-метиламмоніа-D-глюцитолу сукцината проводили на лінійних білих мишах лінії СВА і щурах Вістар обох статей, розподілених в дві групи по 18 тварин в кожній. Сполуку, що заявляється, вводили у вигляді 10% водного розчину в хвостову вену в зростаючих дозах по Вілкоксону-літсфілду і визначали показник LD_{50} - дозу препарату, що викликає загибель 50% тварин.

В результаті дослідження отримано, що гостра токсичність даної сполуки - LD_{50} складає: для щурів-самців і самок 5611+534мг/кг і 6825+559мг/кг, а для мишей-самців і самок 2813+192мг/кг і 2923+304мг/кг відповідно.

Таким чином, нова сполука є малотоксичною, володіє хорошими токсикологічними характеристиками і може бути використана при створенні лікарських засобів.

Вивчення фармакологічних властивостей хімічної сполуки, що заявляється, показало, що поряд з низькою токсичністю, воно володіє антидіабетичною активністю, а також проявляє високу діуретичну і антиагрегантну активність.

Антидіабетична активність нового з'єднання полягає в зниженні рівнів глюкози в крові і сечі, підвищенні рівня власного інсуліну в організмі за рахунок активізації функції підшлункової залози, що дозволяє використовувати сполуку, що заявляється, в комплексній терапії цукрового діабету.

Діуретична активність нового з'єднання полягає в активізації діурезу, що сприяє виведенню з організму надлишкової кількості продуктів розпаду білків і жирів, характерного при розвитку діабету.

Антиагрегантна активність нової сполуки полягає в нормалізації гемореологічних властивостей крові, внаслідок чого покращується компенсація вуглеводного обміну і, як наслідок, - підтримується нормальний рівень глюкози в крові.

Виявлені фармакологічні активності нової сполуки дозволяють використовувати її при лікуванні комплексу патологічних змін, супутніх цукровому діабету, внаслідок чого деякі ускладнення діабету пізніше виникають і повільніше прогресують. Така компенсація діабету забезпечує хворим довге і повноцінне життя.

В Таблицях 2-6 приведені результати експериментальних досліджень, що підтверджують наявність біологічних активностей, які заявляються, у нової хімічної сполуки.

В Таблиці 2, 3 приведені результати експериментального дослідження антидіабетичної активності сполуки, що заявляється.

В Таблиці 4 приведені результати експериментального дослідження діуретичної активності сполуки, що заявляється.

В Таблиці 5, 6 приведені результати експериментального дослідження антиагрегантної активності сполуки, що заявляється.

Дослід 1. Дослідження антидіабетичної активності сполуки, що заявляється, на моделях алоксанового і стрептозоцинового діабету.

Алоксановий і стрептозоциновий діабет моделювали згідно з класичною методикою (Баранов В.Г., Солоковерова И.М., Гаспарян И.Г. и др. Эк-

периментальний сахарний діабет: роль в клінічній діабетології. Л., Наука, 1983г.).

Для дослідження активності сполуки, що заявляється, були сформовані три групи по 25 тварин для кожної моделі діабету:

- у 1-ій групі знаходилися інтактні тварини;
- у 2-ій групі (контрольній) з четвертого дня до сліду тваринам вводили в хвостову вену по 2мл 0.9% розчину натрію хлориду протягом трьох днів;
- у 3-ій групі тваринам вводили 10% розчину сполуки, що заявляється, внутрішньовенно в хвостову вену з розрахунку 116мг/кг (0,37ммоль/кг) по активній речовині протягом трьох днів;

Активність сполуки, що заявляється, на моделі алоксанового діабету оцінювали на сьому добу досліджу.

Результати експерименту, представлені в Таблиці 2, показали, що нова сполука володіє вираженою протидіабетичною активністю, про що свідчать достовірне зниження глюкози крові - в 4,1 рази, загальних ліпідів - в 2,0 рази, глюкози сечі - в 3,6 разів, зниження рівня кетонів в сечі - в 10 разів, і підвищення рівня інсуліну в крові - в 5,58 разів. При цьому його використання привело до зниження смертності тварин в 4,6 разів в порівнянні з контрольною групою.

Активність сполуки, що заявляється, на моделі стрептозоцинового діабету оцінювали на сьому добу досліджу по загальному стану тварин, вжитку води, рівня глюкози, інсуліну сироватки крові, взятій натщесерце. Статистичну обробку результатів, представлених в Таблиці 3, проводили по Ст'юденту-Фішеру за допомогою прикладного пакету програм Statgraf.

Проведений експеримент показав, що модель «стрептозоцинового» експериментального діабету виявилася «м'якшою»: ні в одній групі не загинула жодна тварина, проте у тварин 2-ої групи були присутні всі ознаки розвинутого діабету: рівень глюкози в крові збільшився в 3,37 разів, рівень глюкози в сечі в 2,4 рази, рівень інсуліну в крові впав в 2,25 разів, вжиток води зріс в 2,1 рази, сума кетонів в сечі досягла 1ммоль/л в порівнянні з інтактними тваринами.

При цьому вживання сполуки, що заявляється, в 3-ій групі привело до істотної нормалізації показників вуглеводного обміну: рівень глюкози впав в 3,2 рази, рівень глюкози в сечі - в 1,8 разів, рівень інсуліну в крові збільшився в 2,4 рази, рівень кетонів в сечі знизився в 2 рази.

Таким чином, дослідження антидіабетичної активності сполуки, що заявляється, на моделях алоксанового і стрептозоцинового діабету показало, що сполука, що заявляється, робить вплив на різні стадії розвитку цукрового діабету, володіє вираженою протидіабетичною дією.

Дослід 2. Дослідження діуретичної активності сполуки, що заявляється.

Експериментальне визначення діуретичної активності проводили за стандартною методикою: (Саркісов Д.С., Ремезов П.И. Воспроизведение болезней человека в эксперименте. М.: Наука, 1960г.).

Для оцінки дії сполуки, що заявляється, на функцію нирок було сформовано дві експеримен-

тальні групи тварин по 18 щурів породи Вістар в кожній. Всім тваринам 3 рази на добу в хвостову вену повільно вводили наступні розчини:

- сполуку, що заявляється, вводили тваринам 1-ої групи в кількості 3,0мл 10% розчину з вмістом 0,009 міль активної речовини;
- фізіологічний розчин натрію хлориду вводили тваринам 2-ої групи в кількості 3,0мл 0.9% розчину (контроль).

При проведенні дослідження, тварин поміщали в обмінні клітки Техпорласт на добу для збору сечі, обліку водоспоживання і функціональних проб. Динаміку ваги щурів, вагу і відносну масу нирок до ваги тіла визначали на вагах Sartorius. Аналіз сечі проводили загальноприйнятими методами. Статистичну обробку проводили по Ст'юденту-Фішеру за допомогою прикладного пакету програм Statgraf.

Результати дослідження, представлені в Таблиці 4, показали, що добовий діурез у тварин 1-ої групи достовірно збільшився в 2,98 разів в порівнянні з групою контролю; секреторна функція нирок, яка визначалася по секретії фенолового червоного, підвищилася у тварин 1-ої групи в порівнянні з контрольною групою в 1,41 разів. При цьому показник кислотно-лужного балансу сечі зрушився в лужну область, щільність сечі дещо зросла; вміст в сечі білка, цукру і хлоридів дещо знизився, що свідчить про поліпшення фільтраційної функції нирок.

Таким чином, показники, отримані в результаті даного дослідження, свідчать про високу діуретичну активність сполуки, що заявляється.

Дослід 3. Дослідження впливу антиагрегантної активності сполуки, що заявляється.

Оцінка впливу сполуки, що заявляється, на гемореологічні властивості крові проводилася на основі вивчення синдуцированої агрегації тромбоцитів при її дії на судинно-тромбоцитарну ланку гемостазу згідно зі стандартною методикою (Балуда В.П., Баркаган З.С., Гольдберг Е.Д. и соавт. Лабораторные методы исследования системы гемостаза Томск: Медицина, 1980. С. 26-29., Gabbasov Z.A., Popov E.G., Gavrilov I.Yu. and Posin E.Ya. Platelet aggregation: the use of optical density fluctuations to study microaggregate formation in platelet suspension. Thromb. Res., 1989, 54(3), p. 215-223.).

Для дослідження впливу сполуки, що заявляється, на показники згортаючої системи *in vitro* були сформовані три групи по 24 зразка багатої тромбоцитами плазми:

- в 1-ій групі з 24 зразків до 0,874мл багатої тромбоцитами плазми додавали 0,026мл 1% розчину сполуки, що заявлялося (0,08ммоль активної речовини);
- в 2-ій групі з 24 зразків до 0,874мл багатої тромбоцитами плазми додавали 0,026мл 0,9% розчину натрію хлориду (контроль).
- в 3-ій групі з 24 зразків до 0,874мл багатої тромбоцитами плазми додавали 10мкг індуктора агрегації тромбоцитів Адреналіну (Sigma) в 0,026мл 0,9% розчину натрію хлориду (негативний контроль).

Визначення агрегації тромбоцитів проводили турбідиметричним методом на лазерному агрегометрі 230-LA (НПФ Біола). Обробку отриманої кривої Борна-О'Брайена проводили за допомогою комп'ютера, зв'язаного з агрегометром за допомогою пакету прикладних програм AGGR Версія 2.20. Криву відносного середнього радіусу агрегатів тромбоцитів інтерпретували по Габбасову (Габбасов З.А., Попов Е.Г., Гаврилов І.Ю., Позин Е.Я., Маркосян Р.А. Новый высокочувствительный метод анализа агрегации тромбоцитов. Лабораторное дело, 1989, N10, с. 15-18.). Результати дослідження оброблені методом варіаційної статистики з використанням критерію Стюдента.

Експериментальні дані, представлені в Таблицях 5 і 6, показують, що такі ключові параметри антиагрегантної активності, як ступінь агрегації тромбоцитів і швидкість агрегації тромбоцитів, під дією сполуки, що заявляється, достовірно змен-

шилися в порівнянні з контролем в 1,52 рази і 1,83 рази - відповідно. При цьому час максимальної агрегації в зразках плазми, що містять цю сполуку, збільшився в 1,3 рази. Крім того, в 1-ій групі показник агрегації тромбоцитів достовірно зменшився в 1,86 рази.

Проведене дослідження показало вплив сполуки на гемореологічні властивості крові, зокрема, на показники агрегації тромбоцитів, що свідчать про наявність вираженої антиагрегантної дії сполуки, що заявляється.

Таким чином, експериментальні дослідження підтверджують, що нова хімічна сполука, що заявляється, разом з низькою токсичністю, проявляє високу антидіабетичну активність, а також діуретичну і антиагрегантну активності і, отже, може бути використана при створенні лікарських препаратів, що дозволяють впливати на комплекс патологічних змін, супутніх цукровому діабету.

Таблиця 1

Показник		Фізико-хімічні властивості 1-дезоксид-1-N-метіламонія-D-глюцитолу сукцинату
1. Зовнішній вигляд		Аморфна гігроскопічна речовина білого кольору
2. Розчинність		Розчинний у воді, діметілформаміді, діметилсульфоксиді, малорозчинний в спиртах, нерозчинний в бензолі, хлороформі, діетиловому ефірі
3. Температура плавлення (°C) (з бутанолу)		65-67 (з розкладанням)
4. Брутто-формула		C ₁₁ H ₂₂ NO ₉
5. Молекулярна маса (г/моль)		312
6. Ультрафіолетовий спектр (нм)		Прозорий
7. ІК-спектр (см ⁻¹) (таблетка KBr)		3300, 1566, 1400, 1290, 1226, 1172, 1085, 1043, 881, 656, 579, 443
8. Спектр ЯМР ¹ H (DMSO-D ₆)		2.12 (4H,CH ₂), 3.05 (3H,CH ₃), 2.82-2.91 d (4H,CH ₂), 3.54-3.56-3.601 (4H,CH), 3.83 (2H,CH ₂), 5.76 m (OH).
9. Спектр ЯМР ¹³ C (DMSO-D ₆), δ		33.235, 51.296, 63.159, 68.599, 70.198, 70.360, 71.123
10. Елементний аналіз	Обчислено %:	C 42.30.; H 7.05.; N 4.49; O 46.15.
	Знайдено, %	C 42.85; H 6.93.; N 4.93.;
11. Молекулярна маса	Знайдено: (кріоскопічно в діметилсульфооксиді)	301
	Обчислено	312

Таблиця 2

Показники вуглеводного і ліпідного обміну при алоксановому діабеті на 7 добу	1 група (інтактні тварини)	2 група (0,9% розчин NaCl-контроль)	3 група (1-дезоксид-1-N-метіламонія-D-глюцитолу сукцинат)
Число тварин, що вижили (%)	100	5 (20%)	23 (92%)
Маса тіла (г)	200±15	160±10	195±5*
Добовий вжиток води (мл)	18±2	32±5	23±3#
Глюкоза крові (ммоль/л)	4,3±0,1	18,5±1,5	4,5±0,1#
Інсулін	5,2±0,2	1,2±0,1	6,7±0,1*#
Загальні ліпіди (г/л)	9,8±0,2	19,3±0,8	9,5±0,2*#
Холестерин (моль/л)	1,3±0,3	8,2±0,2	1,4±0,1*
Тригліцериди (моль/л)	2,3±0,1	3,0±0,2	1,4±0,2*
В-ліпопротеїди (г/л)	2,0±0,3	2,5±0,1	2,1±0,1#
Глюкоза сечі (моль/л)	1,1±0,1	5,4±0,3	1,5±0,1*#
Сума кетонівих тіл сечі (ммоль/л)	-	5	0,5

Примітка: * відмінності з групою контролю достовірні при * p<0,01, ** - p<0,05.; відмінності між групами достовірні при p<0,01, ## - * відмінності між групами достовірні при p<0,01, ## при p<0,05

Таблиця 3

Показники вуглеводного і ліпідного обміну при стрептозоциновому діабеті на 7 добу	1 група (інтактні тварини)	2 група (0,9% розчин NaCl-контроль)	3 група (1-дезоксид-1-N-метіламонія-D-глюцитолу сукцинат)
Число тварин, що вижили (%)	-	100	100
Маса тіла (г)	210±15	205±10	205±15
Добовий вжиток води (мл)	15±3	32±5	18±3**
Глюкоза крові (ммоль/л)	4,3±0,1	14,5±1,5	4,6±0,1*
Інсулін	4,5±0,2	2,0±0,1	4,7±0,18*#
Глюкоза сечі (моль/л)	1,0±0,1	2,4±0,2	1,3±0,1*
Сума кетонів у сечі (ммоль/л)	-	1	0,5

Примітка: * відмінності з групою контролю достовірні при $p < 0,01$, ** - $p < 0,05$; відмінності між групами достовірні при $p < 0,01$, ## - * відмінності між групами достовірні при $p < 0,01$, ## при $p < 0,05$

Таблиця 4

Функціональні показники нирок	1 група (1-дезоксид-1-N-метіламонія-D-глюцитолу сукцинат)	2 група (0,9% розчин NaCl)
Маса тіла (г)	172±9	170±5
Відносна маса нирок (мг/100г маси тіла)	8,4±0,6	8,7±0,8
Добовий діурез (мл)	16,7±1,1*#	5,6±0,3
Кількість випитої води, мл/добу	14±2	15±3
pH сечі	6,8±0,2	6,5±0,5
Лейкоцити в полі зору	0-1	0-1
Еритроцити в полі зору	0-1	0-1
Гиалінові циліндри в полі зору	0	0
Колір сечі	Солом'яно-жовта	Солом'яно-жовта
Прозорість сечі	Прозора	Прозора
Білок сечі (мг/мл)	2,5±0,2#	3,1±0,2#
Хлориди сечі (мг/мл)	1,4±0,2	1,9±0,2
Цукор сечі (моль/мл)	1,1±0,2	1,2±0,2
Густина сечі (г/мл)	1,020±0,002	1,016±0,002
Фенолрот сечі (мкг/100г маси)	285±28#	201±20#

Примітка: * відмінності з групою контролю достовірні при $p < 0,01$, ** - $p < 0,05$; відмінності між групами достовірні при $p < 0,01$, ## - * відмінності між групами достовірні при $p < 0,01$, ## при $p < 0,05$

Таблиця 5

Показники агрегації тромбоцитів за даними кривої Борна	Індуктор агрегації		
	1-дезоксид-1-N-метіламонія-D-глюцитолу сукцинат	0,9% розчин натрію хлориду (контроль)	Адреналін 10мкг (негативний контроль)
Число тромбоцитів ($\times 10^9$)	234,6±5,2	220,1±6,6	238,1±5,0
Ступінь агрегації, %	0,83±0,13#а	1,28±0,14	46,4±2,2
Швидкість агрегації, (%/хв.)	1,22±0,17*¬	2,23±0,19	47,3±3,1

Примітка: відмінності з групою контролю достовірні при: * $p < 0,01$, # $p < 0,03$; відмінності між групами достовірні при: ¬ $p < 0,01$, а $p < 0,03$;

Таблиця 6

Показники агрегації тромбоцитів за даними відносного середнього радіусу агрегатів	Індуктор агрегації		
	1-дезоксигуанозил-1-N-метиламмонія-D-глюцитолу сукцинат	0,9 % розчин натрію хлориду (контроль)	Адреналін 10мкг (негативний контроль)
Число тромбоцитів ($\times 10^9$)	234,6 \pm 5,2	220,1 \pm 6,6	238,1 \pm 5,0
Показник агрегації А, (усл.Ед)	0,71 \pm 0,15# α	1,32 \pm 0,17	12,3 \pm 3,6
Час максимальної агрегації (з)	98,4 \pm 3,7* \wedge	75,6 \pm 3,1	34,5 \pm 3,6
Міра дезагрегації R (%)	33,4 \pm 1,5	36,8 \pm 1,4	45,6 \pm 3,8

Примітка: відмінності з групою контролю достовірні при: * $p < 0,01$, # $p < 0,03$; відмінності між групами достовірні при: α $p < 0,03$, \wedge - $p < 0,05$.