



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **97245** (13) **U**  
(51) МПК (2015.01)  
**A61K 31/00**

**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ**

(21) Номер заявки: **u 2014 08144**  
(22) Дата подання заявки: **18.07.2014**  
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: **10.03.2015**  
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: **10.03.2015, Бюл.№ 5**

(72) Винахідник(и):  
**Степанюк Георгій Іванович (UA),  
Денисюк Ольга Миколаївна (UA),  
Драчук Ольга Петрівна (UA),  
Короткий Юрій Васильович (UA),  
Смертенко Олена Аронівна (UA)**  
(73) Власник(и):  
**ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ  
МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМ. М.І.  
ПИРОГОВА,  
вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018 (UA)**

**(54) ЗАСТОСУВАННЯ БУРШТИНОВОЇ КИСЛОТИ ДЛЯ ПОСИЛЕННЯ ПРОТИГІПОКСИЧНОГО ЕФЕКТУ ТІОТРИАЗОЛІНУ І КВЕРЦЕТИНУ**

**(57) Реферат:**

Застосування бурштинової кислоти для посилення протигіпоксичного ефекту тіотриазоліну і кверцетину.

**UA 97245 U**



Корисна модель належить до медицини, а саме до фармакології, і стосується пошуку біологічно активних речовин, спроможних безпечно для організму підсилувати протигіпоксичний ефект тіотриазоліну та кверцетину.

Гіпоксія - це універсальний патологічний процес, який лежить в основі багатьох патологічних станів (захворювання органів дихальної та серцево-судинної систем, отруєння, вплив надмірних фізичних навантажень, перебування в умовах високогір'я тощо) (Современные подходы к фармакологической коррекции гипоксических состояний / И.В. Коваль, Н.В. Вдовенко, В.А. Козловский [и др.] // Спортивная медицина. - 2008. - № 1. - С. 36-41). Саме тому антигіпоксанти є невід'ємною складовою лікування багатьох захворювань. Перелік сучасних протигіпоксичних засобів доволі широкий, але жоден з них не позбавлений побічних ефектів. Тому актуальним є пошук нових антигіпоксантів та розробка шляхів підсилення ефективності вже відомих та широко вживаних (наприклад, тіотриазоліну і кверцетину).

На сьогоднішній день привертають увагу препарати, які є природними метаболітами організму і мають меншу кількість побічних ефектів порівняно з іншими. Одним із таких продуктів є бурштинова кислота - властива людському організму сполука, яка приймає безпосередню участь в циклі трикарбонних кислот [Фармакология спорта / под ред. С.А. Олейник, Л.М. Гуниной, Р.Д. Сейфула. - Киев: Олимпийская л-ра, 2010. - 638 с.]. Так, на першому етапі тканинного дихання донаторами  $H^+$  є окислювані субстрати циклу Кребса і пентозного циклу (сукцинат, піруват, малеат тощо), а акцепторами НАД-залежні дегідрогенази; на другому етапі  $H^+$  від НАДН, або безпосередньо від окислюваних субстратів (сукцинату), передається на флавопротеїни, сукцинатдегідрогеназу, а потім на коензим Q10 та цитохром b, на третьому етапі  $H^+$  потрапляє в систему цитохромів С і далі на кисень. Тому потенціювання антигіпоксичних властивостей лікарських засобів за допомогою бурштинової кислоти може бути перспективним напрямком фармакологічних досліджень.

В основу корисної моделі поставлена задача знайти протигіпоксичний засіб з антигіпоксичними, антиоксидантними властивостями та охарактеризувати вплив бурштинової кислоти на величину протигіпоксичного ефекту інших препаратів, а саме тіотриазоліну і кверцетину.

Поставлена задача вирішується тим, що для посилення протигіпоксичного ефекту тіотриазоліну і кверцетину застосовують бурштинову кислоту ( $HOOC-CH_2-CH_2-COOH$ ).

Корисна модель ілюструється наступним прикладом.

#### Приклад

Експерименти виконано на 42 нелінійних щурах обох статей масою тіла 160-180 г, розподілених на 6 груп: I - контроль - щури, які отримували еквівалентну кількість ізотонічного розчину натрію хлориду, II - щури, яким вводили бурштинову кислоту в дозі 28,0 мг/кг (Новые потенциальные антигипоксические средства на основе 2-этил-3-(N, N-диметилкарбамоилокси)-6-метилпиридина / Р.Г. Глушков, С.Д. Южаков, М.В. Алексеев [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. - 2011. - Т.45, № 3. - С. 3-8), III - щури, які отримували тіотриазолін в дозі 100,0 мг/кг (Регада М.С, Нестерук С.І. Вплив тіотриазоліну на показники перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантну систему в легенях у динаміці розвитку експериментальної пневмонії в умовах стресу / М.С. Регада, С.І. Нестерук // Клінічна фармація, фармакотерапія та медична стандартизація.-2012. - № 12. - С. 47-50), IV - щури, яким вводили одночасно бурштинову кислоту (28,0 мг/кг) та тіотриазолін (100,0 мг/кг), V - щури, яким вводили кверцетин (корвітин) в дозі 5,0 мг/кг (Слесарчук В., Мамчур В. Церебропротекторні властивості водорозчинної та ліпосомальної форм кверцетину / В. Слесарчук, В. Мамчур. // Вісник фармакології та фармації. - 2010. - № 3. - С. 36-43), VI - щури, яким вводили одночасно бурштинову кислоту (28,0 мг/кг) та кверцетин (5,0 мг/кг). Досліджувані речовини вводили одноразово внутрішньоочеревинно за 60 хв. до моделювання патологічного стану.

Для вивчення антигіпоксичних властивостей досліджуваних речовин використовували модель гострої гіпоксії замкнутого простору, яку моделювали шляхом розміщення щурів в ізольованих гермооб'ємах ( $V=0,001 \text{ м}^3$ ) (Пошук та експериментальне вивчення потенційних протигіпоксичних засобів: Методичні рекомендації / В.Д. Лук'янчук, Л.В. Савченкова, О.Д. Немятих, В.М. Радіонов - К.: ДФЦ МОЗ України, 2002. - 27 с.). При цьому величину протигіпоксичного ефекту досліджуваних речовин оцінювали за динамікою ( $y\%$ ) показника тривалості життя тварин до появи другого атонального вдиху ( $y \text{ хв.}$ ) відносно контролю. Крім цього розраховували коефіцієнт ефективності дії досліджуваних речовин (коефіцієнт антигіпоксичного захисту):

$$K_3 = \frac{T_d}{T_k},$$

де  $K_3$  - коефіцієнт захисту,

Тд - час життя тварин, яким вводили досліджувану сполуку,

Тк - час життя контрольних тварин.

Статистичну обробку цифрових даних проводили за методом варіаційної статистики з визначенням t-критерію Ст'юдента (Лапач С.Н. Статистика в науке и бизнесе: Практическое руководство / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. - К.: Морион, 2002. - 640 с.).

5

Отримані дані представлені в табл. 1.

Результати дослідження

В ході спостереження встановлено, що тривалість життя щурів в контрольній групі в умовах гіпоксії замкнутого простору становить  $27,2 \pm 1,0$  хв в середньому (див. табл.).

10

Таблиця

Вплив бурштинової кислоти та її комбінацій з тіотриазоліном і кверцетином на тривалість життя щурів в умовах гострої гіпоксії замкнутого простору з гіперкапнією (ГГ) ( $M \pm m$ ,  $n=7$ )

№ групи	Умови досліджу	Доза, мг/кг	Тривалість життя, хв.	Динаміка (%) відносно контролю	Коефіцієнт антигіпоксичного захисту
1	0,9 % р-н NaCl + ГГ (контроль)		$27,2 \pm 1,0$		
2	Бурштинова кислота + ГГ	28,0	$39,7 \pm 0,7^{*1}$	+ 45,9	1,4
3	Тіотриазолін + ГГ	100,0	$40,4 \pm 0,7^{*1}$	+ 48,5	1,5
4	Бурштинова кислота + тіотриазолін + ГГ	28,0+100,0	$45,8 \pm 0,7^{*1,2,3}$	+ 68,4	1,7
5	Кверцетин + ГГ	5,0	$40,6 \pm 1,2^{*1}$	+ 49,3	1,5
6	Бурштинова кислота + кверцетин + ГГ	28,0+5,0	$48,0 \pm 1,0^{*1,2,5}$	+ 76,5	1,8

Примітки: 1) \* -  $p \leq 0,05$  відносно тварин контрольної групи;

2) цифри поруч із \* означають номер групи, якою проводили порівняння.

В ході експерименту спостерігали, що протягом перших 3-5 хв. тварини контрольної групи не проявляли ознак гіпоксії. На 4-7-й хв у всіх тварин відмічали активний грумінг, що може бути ознакою стресу. Прояв гіпоксії почали відмічати, починаючи з 8-10-ї хв у вигляді прискороного дихання. Трохи пізніше з'являлись ознаки збудження, яке на 15-20-й хв. експерименту змінювалося загальним пригніченням та боковим положенням тіла тварин.

15

На тлі введення досліджуваних речовин та їх комбінацій було відмічено вірогідне подовження тривалості життя щурів до появи другого агонального вдиху в заданих умовах експерименту порівняно з тваринами контрольної групи: на тлі бурштинової кислоти - на 45,9 %, тіотриазоліну - на 48,5 %, кверцетину - на 49,3 %. Поєднане застосування бурштинової кислоти з тіотриазоліном подовжувало тривалість життя тварин відносно контролю на 68,4 %, бурштинової кислоти і кверцетину - на 76,5 %. При цьому поява ознак гіпоксії на фоні введення досліджуваних речовин, була відстрочена у часі: пізніше виникало часте дихання та збудження.

20

Разом з цим слід підкреслити, що на тлі поєднання бурштинової кислоти з тіотриазоліном тривалість життя щурів в заданих умовах експерименту вірогідно перевершувала таку при окремому застосуванні тіотриазоліну та бурштинової кислоти. Те ж саме стосується і поєднання бурштинової кислоти з кверцетином: тривалість життя тварин на тлі вказаної комбінації перевершувала тривалість життя на тлі їх окремого застосування. Про сприятливий вплив бурштинової кислоти на протигіпоксичний ефект тіотриазоліну та кверцетину вказує також зростання коефіцієнту антигіпоксичного захисту при комбінованому введенні в організм (див. табл. 1).

25

30

Таким чином, бурштинова кислота (28,0 мг/кг) потенціє протигіпоксичний ефект тіотриазоліну (100,0 мг/кг) і кверцетину (5,0 мг/кг) у щурів в умовах гострої гіпоксії замкнутого простору з гіперкапнією.

35

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

5 Застосування бурштинової кислоти для посилення протигіпоксичного ефекту тіотриазоліну і кверцетину.

---

Комп'ютерна верстка Л. Бурлак

---

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