



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **130657** (13) **U**
(51) МПК (2018.01)
A61K 33/04 (2006.01)
A61P 9/00
A61P 37/00

МІНІСТЕРСТВО
ЕКОНОМІЧНОГО
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

<p>(21) Номер заявки: u 2018 03372</p> <p>(22) Дата подання заявки: 30.03.2018</p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 26.12.2018</p> <p>(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 26.12.2018, Бюл.№ 24</p>	<p>(72) Винахідник(и): Волощук Наталія Іванівна (UA), Данченко Олеся Петрівна (UA), Лозинська Марина Сергіївна (UA), Таран Ілля Васильович (UA)</p> <p>(73) Власник(и): ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМ. М.І. ПИРОГОВА, вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018 (UA)</p>
--	---

(54) ЗАСТОСУВАННЯ ТІОТРИАЗОЛІНУ ЯК ЗАСОБУ ДЛЯ МОДУЛЯЦІЇ ЕФЕКТІВ СИМВАСТАТИНУ

(57) Реферат:

Застосування тіотриазоліну як засобу для модуляції ефектів симвастатину.

UA 130657 U

Корисна модель належить до медицини, зокрема до фармакології, клінічної фармакології, кардіології та гастроентерології, та може бути використана для потенціювання лікувальних ефектів та профілактики побічної дії симвастатину.

Найближчий аналог до запропонованої корисної моделі невідомий.

5 В основу корисної моделі поставлена задача підвищити ефективність та безпечність фармакотерапії симвастатином.

Поставлена задача вирішується шляхом застосування тіотриазоліну за новим призначенням як засобу для модуляції ефектів симвастатину.

10 Пацієнтам, яким призначена корекція гіперліпідемічного синдрому симвастатином, для посилення кардіопротекторного та ренопротекторного ефектів, а також послаблення проявів гепатотоксичної та мітоксичної дії симвастатину, призначають тіотриазолін в терапевтичних дозах.

Був проведений експеримент на 132 білих щура-самця з початковою масою 180-230 г, яких утримували на стандартному сухому раціоні, збалансованому за всіма нутрієнтами.

15 В першому експериментальному дослідженні по визначенні впливу препаратів на серце та нирки (48 тварин) щурі були розподілені на 4 групи.

Інтактні щурі (перша група) утримувались на сухому кормі. Тварини всіх інших груп отримували 4 тижні гіперхолестеринову дієту, що містила 3 % холестерину, 0,12 % метилтіоурацилу (ГХС дієта). Тварини 2-ї групи слугували нелікованим контролем. Щурі 3-ї групи на тлі ГХС дієти перорально отримували симвастатин в дозі 60 мг/кг. Щурі 4-ї групи отримували симвастатин в дозі 60 мг/кг разом з тіотриазоліном в дозі 50 мг/кг. Щурі 3-ї та 4-ї груп отримували лікування протягом 28 днів перорально за допомогою зонда. Евтаназію проводили під ефірним наркозом.

25 Серце тварин забирали після 18 годинного голодування. Для отримання постядерного гомогенату серце перфузували холодним 0,154 М розчином калію хлориду, гомогенізували в скляному гомогенізаторі з тefлоновим пестиком та центрифугували при 800 g 10 хвилин. Гомогенати зберігали в рідкому азоті. Вміст малонового діальдегіду оцінювали за реакцією з тіобарбітуровою кислотою, білкових карбонільних груп за реакцією з 2,4-динітрофенілгідразином [Levine R.L. et al., 1994]. Ліпіди в гомогенаті серця екстрагували за методом Фольча. Вміст загального холестерину визначали за реакцією Златкіс-Зака, тригліцеридів - за кількістю формальдегіду, що утворюється при окисненні гліцерину періодатом [Меншиков В.В., 1987]. Активність ксантинооксидази (КФ 1.1.3.22) визначали використовуючи як субстрат ксантин (кінцева концентрація 75 мкМ), а утворену сечову кислоту визначали за поглинанням при 293 нм [Suzuki H. et al., 1998]. Активність глутатіонпероксидази (КФ 1.15.1.1) визначали за падінням вмісту відновленого глутатіону в присутності пероксиду водню [Roy D., Liehr J.G., 1989]. Активність каталази (КФ 1.11.1.6) визначали за швидкістю руйнування пероксиду водню, вміст якого визначали за реакцією з перманганатом калію [Асатиани В.С., 1969]. Вміст убихінону в гомогенаті серця визначали після його екстракції охолодженою сумішшю метанолу та пентану за різницею поглинання окисленої та відновленої форми убихінону при 275 нм [Прохорова М.И., 1982; Донченко Г.В., 1988]. Вміст АТФ визначали в тканині серця замороженій в рідкому азоті після осадження білків хлорною кислотою і виділення АТФ методом тонкошарової хроматографії з кількісним визначенням за фосфором [Северин С.Е., Соловьева Г.А., 1989].

45 Функціонування каналцевого апарату нирок оцінювали за екскрецією білка та гама-глутамілтрансферази (ГГТФ) з сечею, а фільтраційну функцію нирок - за кліренсом креатиніну. Сечу збирали протягом 8 годин після водного навантаження з розрахунку 2 мл води на 100 г маси. Рівень креатиніну, білка та ГГТФ визначали відомими методами. Активність ниркової синтази оксиду азоту визначали за екскрецією нітратів і нітритів. Вміст останніх визначали за реакцією Гріса після відновлення нітратів зависсю цинкового порошку в розчині аміаку.

50 Нирки перфузували холодним 0,154М розчином калію хлориду та отримували субклітинні фракції. В постмітохондріальній фракції визначали активність ксантинооксидази (КФ 1.1.3.22) за утворенням сечової кислоти, NADPH-оксидази (КФ 1.6.3.1) - за падінням поглинання NADPH при 340 нм, вміст малонового діальдегіду - за реакцією з тіобарбітуровою кислотою, білкових карбонільних груп - за реакцією з 2,4-динітрофенілгідразином. Ліпіди з гомогенату нирок екстрагували за методом Фольча. Вміст загального холестерину та тригліцеридів визначали відомими методами. Аліквоту деліпідованого гомогенату гідролізували в 6М соляній кислоті при 105° С протягом 24 годин і визначали вміст оксипроліну.

60 В другому досліді (47 щурів) була оцінена здатність тіотриазоліну протидіяти гепатотоксичному та мітоксичному ефектам симвастатину у тварин з пригніченою активністю ферментів цитохрому P4503A. Симвастатин щурам вводили перорально протягом 7 днів в дозі

150 мг/кг, яка розчинюється як гепатотоксична. Специфічний інгібітор ферментів цитохрому P4503A тролеандоміцин вводили інтраперитонеально в дозі 100 мг/кг за 2 години перед кожним введенням симвастатину, що забезпечує потужне гальмування цитохрому P4503A. Тіотриазолін вводили в дозі 50 мг/кг.

5 В сироватці крові щурів визначали активність аланінамінотрансферази (КФ 2.6.1.2), аспаратамінотрансферази (КФ 2.6.1.1) гама-глутамілтрансферази (КФ 2.3.2.2), креатинфосфокінази (КФ 2.7.3.2), лужної фосфатази (КФ 3.1.3.1), гама-глутамілтрансферази (КФ 2.3.2.2), лактатдегідрогенази (КФ 1.1.1.27) використовуючи стандартні методи і набори реактивів. Вміст жовчних кислот в сироватці крові визначали за реакцією Петенкофера в модифікації Карбача, яка дає можливість відрізнити триоксихоланові кислоти від диоксихоланових жовчних кислот. Рівень загального холестерину, тригліцеридів, холестерину ліпопротеїнів високої щільності, низької та дуже низької щільності в сироватці крові визначали уніфікованими методами.

15 Печінку перфузували холодним 1,15 % розчином калію хлориду і гомогенізували в гомогенізаторі тефлон-скло. Отриманий гомогенат використовували для виділення мікросомної фракції. Активність амідопірин-N-деметилази та еритромштин-N-деметилази визначали за утворенням формальдегіду, кількість якого визначали з реактивом Наша. Ці активності відображають активність ферментів підродини цитохрому P4503A. Білок в мікросомній фракції визначали біуретовим методом.

20 В результаті проведених дослідів встановлено, що введення шурам тіотриазоліну посилює гіпохолестеролемічний та ренопротекторний ефекти, а також послаблює прояви гепатотоксичної та міотоксичної дії симвастатину.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

25

Застосування тіотриазоліну як засобу для модуляції ефектів симвастатину.

Комп'ютерна верстка В. Мацело

Міністерство економічного розвитку і торгівлі України, вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

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