



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **143133** (13) **U**  
(51) МПК  
**G09B 23/28** (2006.01)  
**A61K 31/38** (2006.01)  
**A61P 3/04** (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО РОЗВИТКУ  
ЕКОНОМІКИ, ТОРГІВЛІ ТА  
СІЛЬСЬКОГО ГОСПОДАРСТВА  
УКРАЇНИ

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

<p>(21) Номер заявки: <b>u 2020 00958</b></p> <p>(22) Дата подання заявки: <b>14.02.2020</b></p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: <b>10.07.2020</b></p> <p>(46) Публікація відомостей про видачу патенту: <b>10.07.2020, Бюл.№ 13</b></p>	<p>(72) Винахідник(и): <b>Заїчко Наталія Валентинівна (UA), Блажченко Віталій Вікторович (UA), Бобецька Олена Пилипівна (UA), Штатько Олена Іванівна (UA), Остренюк Роман Сергійович (UA)</b></p> <p>(73) Власник(и): <b>ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМ. М.І. ПИРОГОВА, вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018 (UA)</b></p>
--	--

**(54) СПОСІБ КОРЕКЦІЇ ОБМІНУ ГІДРОГЕНУ СУЛЬФІДУ ЗА АЛІМЕНТАРНОГО ОЖИРІННЯ В ЕКСПЕРИМЕНТІ**

**(57) Реферат:**

Спосіб корекції обміну гідроген сульфідом за аліментарного ожиріння в експерименті полягає в тому, що щурам вводять препарат ліпоєвої кислоти в дозі 100 мг/кг маси щура 1 раз на добу інтрагастрально на 1 % розчині крохмалю протягом 14 діб.

UA 143133 U



Корисна модель належить до біології та медицини, а саме до медичної біохімії. Модель призначена і може бути використана для корекції обміну гідрогену сульфідру ( $H_2S$ ), важливого ендogenous газотрансміттера, що залучений до регуляції запалення, оксидативного стресу, апоптозу, тромбогенезу в різних органах та тканинах за аліментарного ожиріння шляхом застосування препарату ліпоєвої кислоти.

Встановлено, що при аліментарному ожирінні відбувається зниження ендogenousної продукції  $H_2S$ , що може виступати передумовою для розвитку метаболічних порушень, асоційованих з ожирінням [Katsouda A., Szabo C., Papapetropoulos A. Reduced adipose tissue  $H_2S$  in obesity. *Pharmacol.Res.* 2018; 2(128): 190 - 199].

Доведено, що при ожирінні відбувається порушення процесів транссульфування та розвивається оксидативний стрес [Carter R., Morton N. Cysteine and hydrogen sulphide in the regulation of metabolism: insights from genetics and pharmacology. *J. Pathology.* 2016; Vol. 238: 321 - 332]. Згідно з даними численних наукових праць відомо, що терапевтичні ефекти препаратів ліпоєвої кислоти при різних хронічних захворюваннях пов'язані з її потужними антиоксидантними властивостями [Bilska A., Wtodek, L. Lipoic acid-the drug of the future? *Pharmacol. Rep.* 2005; 57: 570 - 557]. Крім того, існують нові дані про те, що ліпоєва кислота залучена до обміну сірковмісних амінокислот та гідрогену сульфідру [Dudek, M., Bilska-Wilkosz A.; Knutelska J.et al. Are anti-inflammatory properties of lipoic acid associated with the formation of hydrogen sulfide? *Pharmacol. Rep.*2013; 65: 1018 - 1024]. З огляду на це, застосування препаратів ліпоєвої кислоти ймовірно сприятиме нормалізації ендogenousної продукції  $H_2S$  за умов ожиріння.

Способи застосування препаратів ліпоєвої кислоти для профілактики метаболічних ускладнень, асоційованих з ожирінням, є відомими [Namazi N., Larijani B., Azadbakht L. Alpha-lipoic acid supplement in obesity treatment: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Clin.Nutr.*2018; 37(2): 419 - 428]. Однак, досі не встановлено вплив ліпоєвої кислоти на продукцію ендogenousного гідрогену сульфідру різних органах і тканинах за ожиріння.

В основу корисної моделі "Спосіб корекції обміну гідрогену сульфідру за аліментарного ожиріння в експерименті" поставлена задача розробити спосіб фармакологічної корекції обміну  $H_2S$  в організмі лабораторних тварин за експериментального аліментарного ожиріння шляхом призначення препарату ліпоєвої кислоти. Для вирішення поставленої задачі з метою корекції обміну  $H_2S$  в організмі тварин з експериментальним ожирінням застосовують препарат ліпоєвої кислоти в дозі 100 мг/кг маси щура інтрагастрально 1 раз на добу протягом 14 діб.

Застосування способу

Відповідно до запропонованого способу здійснюють введення препарату ліпоєвої кислоти в дозі 100 мг/кг маси 1 раз на добу інтрагастрально щурам з експериментальним аліментарним ожирінням протягом 14 днів. Для створення моделі експериментального аліментарного ожиріння застосовують довготривалу високожирову дієту (267,1 ккал / 100 г корму).

З метою оцінки розвитку ожиріння у тварин проводиться визначення та оцінка індексу маси тіла (ІМТ) та індексу ожиріння (10).

Після виведення тварин з експерименту виділяють внутрішні органи, гомогенізують їх. У пост'ядерних супернатантах визначають вміст  $H_2S$  за швидкістю утворення сульфід-аніону з L-цистеїну спектрофотометричним методом.

Конкретний приклад застосування способу

Спосіб здійснювали наступним чином. До експерименту залучили 30 білих статевозрілих лабораторних щурів-самців масою 150 - 190 г. Тварин утримували в стандартних умовах віварію Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова з вільним доступом до води та їжі. Досліди виконано відповідно до загальних етичних принципів проведення експериментів на тваринах, ухвалених Першим національним конгресом України з біоетики (Київ, 2001), "Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей" (Страсбург, 1986), Директив Ради Європи 86/609/ЕЕС (1986), Закону України № 3447 - IV від 21.02.2006 "Про захист тварин від жорстокого поводження", що засвідчено комісією з біоетики ВНМУ ім. М.І. Пирогова. Щурів розподілили на 3 групи: група № 12 (n = 10) - контроль (інтактні щурі), група № 2 (n = 10) - дослідна (щурі з ожирінням), група № 3 (n = 10) - дослідна (щурі з ожирінням, які через 8 тижнів експерименту отримували препарат ліпоєвої кислоти протягом 14 днів). Моделювання аліментарного ожиріння було здійснено шляхом утримання щурів дослідних груп на високожировій дієті (ВЖД) (267,1 ккал / 100 г корму) впродовж 56 діб [Патент України № 92289 МПК: G09B 23/22 (2006.01) Тернопільський державний медичний університет. - 11.08.2014, бюл. № 15. Спосіб моделювання експериментального ожиріння]. Тварини контрольної групи отримували стандартну, збалансовану за основними нутрієнтами, дієту (163,8 ккал / 100 г

корму). Через 56 діб утримання на високожировій дієті тваринам групи № 3 впродовж наступних 14 діб експерименту вводили препарат ліпоєвої кислоти в дозі 100 мг/кг маси щура 1 раз на добу інтрагастрально за допомогою металевого зонда з оливою. Всі маніпуляції проводились в стандартних умовах з 9<sup>00</sup> до 10<sup>00</sup>. На 71 добу всіх тварин після 12-годинного голодування було виведено з експерименту шляхом дислокації шийних хребців під тіопенталовим наркозом.

Оцінка розвитку ожиріння проводилась за приростом індексу маси тіла (ІМТ (г/см<sup>2</sup>) = маса тіла, г / (довжина тіла, см<sup>2</sup>) та індексу ожиріння (10 = відношення сумарної маси жиру (г) до маси тіла (г)\*100 %) [Anyanwu G.O. et al. Impact of Anthocleista vogelii root bark ethanolic extract on weight reduction in high carbohydrate diet induced obesity in male wistar rats. Afr. J. Biochem. Res. 2013; Vol. 7, №11. P. 225 - 232].

Проводилось виділення серця та нирок у кожної тварини контрольної та дослідних груп. Вилучені органи промивали холодним 1,15 % розчином калію хлориду. Наважки тканин (1-2 г) подрібнювали ножицями, гомогенізували нирки та міокард в охолоджену середовищі 0,01 М NaOH у співвідношенні 1:5 (маса / об'єм) з наступним центрифугуванням при 3000 об./хв (тефлон-скло). Гомогенати центрифугували 30 хв. при 3000 об./хв при температурі 4-6 °С, відбирали аліквоти пост'ядерного супернатанту в мікропробірки Eppendorf для біохімічних досліджень. В гомогенатах тканин визначали вміст H<sub>2</sub>S спектрофотометричним методом за реакцією з N,N-диметил-пара-фенілендіаміном у присутності FeCl<sub>3</sub> [Wilinski B., Wilinski J., Somogyi E. et al. Carvedilol induces endogenous hydrogen sulfide tissue concentration changes in various mouse organs. Folia Biol 10 (Krakow). 2011; Vol. 59, № 3 – 4: 151 - 155]. Визначали активність тканинної продукції H<sub>2</sub>S з цистеїну за швидкістю утворення сульфід-аніону [Заїчко Н.В., Пентюк Н.О., Мельник А.В. та ін. Утворення гідроген сульфід у органах щурів. Медична хімія. 2009; № 4: 7 - 13].

Було встановлено, що приріст індексу маси тіла та індексу ожиріння у щурів, які отримували високожирову дієту були вищими в 1,2 - 1,4 разу (p < 0,05), ніж у щурів контрольної групи. Довготривале застосування ВЖД (56 діб) спричиняло зниження продукції H<sub>2</sub>S в реакціях транссульфурування L-цистеїну в 1,4 - 1,6 разу (p < 0,05) відповідно в міокарді та нирках щурів порівняно з групою контролю. Введення препарату ліпоєвої кислоти викликало в міокарді та нирках тварин підвищення рівня H<sub>2</sub>S в 1,2 - 1,3 разу, (p < 0,05), підвищення активності тіосульфатдитіолсульфідтрансферази (КФ 2.8.1.5) та 3-меркаптопіруватсульфуртрансферази (3-МСТ КФ 2.8.1.2) в 1,8 - 2,2 разу, зменшення рівня показників оксидативного стресу (малонового діальдегіду, карбонільних груп білків) в 2,5 - 3,2 разу порівняно з групою № 2 (ожиріння).

Таким чином, запропонований спосіб забезпечує достатній рівень методичності й відтворюваності та є ефективним для корекції обміну гідрогену сульфід у аліментарного ожиріння, простий у виконанні і може бути рекомендованим для впровадження в клінічні дослідження.

#### ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб корекції обміну гідрогену сульфід у аліментарного ожиріння в експерименті, який полягає в тому, що щурам вводять препарат ліпоєвої кислоти в дозі 100 мг/кг маси щура 1 раз на добу інтрагастрально на 1 % розчині крохмалю протягом 14 діб.

---

Комп'ютерна верстка С. Чулій

---

Міністерство розвитку економіки, торгівлі та сільського господарства України,  
вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

---

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