



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **143134** (13) **U**  
(51) МПК

**G09B 23/28** (2006.01)

**A61K 31/30** (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 00960</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)</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 гідрогену сульфїду за алїментарного ожирїння в експериментї полягає в тому, що щурам вводять цинквмісний препарат в дозі 124 мг/кг маси щура 1 раз на добу інтрагастрально на 1 % розчинї крохмалю упродовж 14 дїб.

**UA 143134 U**



Корисна модель належить до біології та медицини, а саме до медичної біохімії. Вона призначена і може бути використана для корекції ендогенної продукції важливого біорегулятора, цитопротектора та антиоксиданту гідрогену сульфід (H<sub>2</sub>S) у різних органах і тканинах за аліментарного ожиріння за допомогою цинквмісного препарату.

5 Встановлено, що за умов ожиріння та метаболічного синдрому виникають порушення ендогенної продукції H<sub>2</sub>S [Desai K.M., Chang T., Untereiner A., Wu L. Hydrogen sulfide and the metabolic syndrome. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2011; 4(1): 63 - 73], що може бути пов'язано з дисфункцією процесів транссульфування та оксидативним стресом [Carter R., Morton N. Cysteine and hydrogen sulphide in the regulation of metabolism: insights from genetics and pharmacology. *J. Pathology*. 2016; Vol. 238. P. 321 - 332]. Відомо, що за умов ожиріння порушується мікроелементний статус, зокрема формується дефіцит цинку [Konukoglu D., Turhan M.S., Ercan M., Serin O. Relationship between plasma leptin and zinc levels and the effect of insulin and oxidative stress on leptin levels in obese diabetic patients. *J. Nutr Biochem*. 2004; 15(12): 757 - 760]. Цинк є важливим мікроелементом, який є активатором багатьох ензимів, у тому числі і ензимів транссульфування [Wang R. Physiological implications of hydrogen sulfide: a whiff exploration that blossomed. *Physiol Rev*. 2012; V. 92, № 2. P. 791 - 896], виявляє антиоксидантні властивості [Prasad A.S. Clinical, immunological, anti-inflammatory and antioxidant roles of zinc. *Exp Gerontol*. 2008; 43: 370 - 377]. Застосування цинквмісних препаратів може сприяти нормалізації ендогенної продукції H<sub>2</sub>S за умов ожиріння, однак це питання раніше не вивчалось.

20 Відомо, що близьким аналогом до способу, що заявляється, є спосіб корекції вікових змін обміну гідрогену сульфід у тканинах полімікроелементним препаратом [Патент України № 87885 МПК: (2014.01) А61К 31/00 Науково-дослідний інститут реабілітації інвалідів (навчально-науково-лікувальний комплекс) Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова. - 25.02.2014, бюл. № 4. Спосіб корекції вікових змін обміну гідрогену сульфід у тканинах препаратом "Есмін"]. Згідно з цим способом корекцію вікових змін обміну гідрогену сульфід проводили шляхом призначення полімікроелементного препарату "Есмін" в дозі 1/7 капсули на 1 кг маси 1 раз на добу інтрагастрально впродовж 14 діб. Недоліком цього способу є те, що він не призначений для корекції ендогенної продукції H<sub>2</sub>S за аліментарного ожиріння. Крім того, цей вітчизняний препарат знятий з виробництва і не представлений на сучасному фармацевтичному ринку.

В основу корисної моделі "Спосіб корекції обміну гідрогену сульфід за аліментарного ожиріння в експерименті" поставлена задача розробити спосіб фармакологічної корекції обміну H<sub>2</sub>S в тканинах тварин за експериментального ожиріння цинквмісним препаратом. Це забезпечується тим, що, згідно з корисною моделлю, для корекції обміну H<sub>2</sub>S в тканинах тварин за ожиріння призначають цинквмісний препарат (діюча речовина - цинку сульфату моногідрат) в дозі 124 мг/кг маси щура (еквівалентно 45 мг іону цинку) 1 раз на добу інтрагастрально на 1 % розчині крохмалю упродовж 14 діб.

Застосування способу

40 Досліди проведені на 30 білих статевозрілих лабораторних щурах-самцях масою 150-190 г, які були розподілені на 3 групи: група № 1 - контроль (інтактні щури), група № 2 - дослідна ожиріння, група № 3 - дослідна ожиріння, якій через 56 діб протягом наступних 14 діб вводили цинку сульфату моногідрат в дозі 124 мг/кг маси щура 1 раз на добу інтрагастрально на 1 % розчині крохмалю. Аліментарне ожиріння викликали у 20 тварин група № 2 і група № 3 шляхом годування високо жирною дієтою (267,1 ккал/100 г корму) 70 діб. Група № 1 (n = 10) отримувала стандартну дієту (163,8 ккал/100 г корму). Розвиток ожиріння оцінювали за приростом індексу маси тіла (ІМТ) та індексу ожиріння (ІО). Всі маніпуляції з тваринами проводять в стандартних умовах. Для оцінки ефективності впливу препарату цинку на процеси обміну H<sub>2</sub>S в тканинах тварин після евтаназії виділяють органи, виготовляють з них гомогенати, отримують пост'ядерний супернатант, в якому визначають вміст H<sub>2</sub>S та швидкість утворення сульфід-аніону з L-цистеїну відомими спектрофотометричними методами.

Конкретний приклад застосування способу

Для дослідження брали 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 виконані згідно з загальними етичними принципами 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), Директивами 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 випадковим чином розподілили на 3 групи, по 10 тварин в кожній: група №

1 - контроль (інтактні щури), група № 2 - дослідна (ожиріння), група № 3 - дослідна (ожиріння, якій через 56 діб протягом наступних 14 діб вводили цинк сульфат моногідрат). Ожиріння моделювали шляхом утримання тварин дослідних груп № 2 і № 3 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 № 1 отримували стандартну дієту, збалансовану за макро- та мікронутрієнтами (163,8 ккал/100 г корму). Через 56 діб протягом наступних 14 діб експерименту тварини групи № 3 інтрагастрально отримували цинку сульфату моногідрат в дозі 124 мг/кг маси щура 1 раз на добу на 1 % розчині крохмалю. Щури групи № 1 (контроль) та № 2 (ожиріння) отримували еквівалентні кількості 1 % крохмального гелю (1 мл/100 г маси). Безпосередньо перед введенням 3 таблетки цинквмісного препарату ретельно розтирали в ступці і потім змішували з 15 мл 1 % крохмального клейстеру та вводили зондом у шлунок по 1 мл на 200 г маси тіла щура. Всі маніпуляції проводили в стандартних умовах з 9<sup>00</sup> до 10<sup>00</sup> упродовж 70 діб. На 71 добу всіх тварин вивели з експерименту. Після 12-годинного голодування у тварин під легким ефірним наркозом проводили дислокацію шийних хребців. Розвиток ожиріння оцінювали за приростом індексу маси тіла ( $IMT (г/см^2) = \frac{\text{маса тіла, г}}{(\text{довжина тіла, см})^2}$ ) та індексу ожиріння ( $IO = \frac{\text{відношення сумарної маси жиру (г) до маси тіла (г)} \cdot 100}{\%}$ ) [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].

В кожній особини виділяли серце, нирки, промивали органи холодним 1,15 % розчином калію хлориду. Наважки тканин (1 - 2 г) подрібнювали ножицями, гомогенізували нирки та міокард в охолодженому 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. P. 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 сульфїду в органах щурів. Медична хімія. 2009; ТЛІ, № 4. С. 7 - 13].

Через 56 діб у щурів, які отримували високо жирову дієту, індекс маси тіла та індекс ожиріння були вищими в 1,2 - 1,4 рази ( $p < 0,05$ ), ніж у щурів контрольної групи. Довготривале застосування ВЖД спричиняло зниження продукції H<sub>2</sub>S в реакціях транссульфування L-цистеїну в 1,4 - 1,6 разу ( $p < 0,05$ ) відповідно в міокарді та нирках щурів порівняно з групою № 1 (контроль). Введення цинквмісного препарату викликало в міокарді та нирках тварин підвищення рівня H<sub>2</sub>S відповідно в 1,3 - 1,4 разу, ( $p < 0,05$ ), порівняно з групою № 2 (ожиріння), внаслідок підвищення активності тіосульфатдитіолсульфідтрансфераза (КФ 2.8.1.5) та 3-меркаптопіруватсульфуртрансферази (3 - МСТ КФ 2.8.1.2), і зменшувало рівень показників оксидативного стресу (малонового діальдегіду, карбонільних груп білків).

Таким чином, запропонований спосіб є ефективним для корекції обміну гідрогену сульфїду за аліментарного ожиріння, простий у виконанні і може бути рекомендованим для впровадження в клінічну медицину.

#### ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб корекції обміну гідрогену сульфїду за аліментарного ожиріння в експерименті, який полягає в тому, що щурам вводять цинквмісний препарат в дозі 124 мг/кг маси щура 1 раз на добу інтрагастрально на 1 % розчині крохмалю упродовж 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