

(19)



(10) **LT 3335 B**

(12) **PATENTO APRAŠYMAS**

---

(11) Patent numeris: **3335**

(51) Int.Cl.<sup>5</sup>: **A61K 31/195,  
A61K 31/675,  
A61K 33/32**

(21) Paraiškos numeris: **IP580**

(22) Paraiškos padavimo data: **1993 05 31**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1994 12 27**

(45) Patent paskelbimo data: **1995 07 25**

(60) SU duomenys: **SU 4895539, 1991 05 24**

(31,32,33) Prioritetas: **40 16 963.4, 1990 05 25, DE**

(72) Išradėjas:  
**Werner Schneider, DE  
Britta Meyer, DE  
Erich F. Elstner, DE**

(73) Patent savininkas:  
**STEIGERWALD ARZNEIMITTELWERK GmbH, Havelstrasse 5, D-6100 Darmstadt, DE**

(74) Patentinis patikėtinis:  
**Marius Jakulis-Jason, 3, A.A.A.Baltic Service Company, Rūdninkų g. 18/2-12, 2001  
Vilnius, LT**

---

(54) Pavadinimas:  
**Magnio-piridoksal-5'-fosfat- gliutaminato panaudojimas kraujagyslių ligų profilaktikai**

(57) Referatas:

Išradimas skirtas kraujagyslių ligų profilaktikai, sumažinant mažo tankio lipoproteinus-surištus peroksidus, panaudojant magnio-piridoksal-5'-fosfatgliutaminatą, kai nėra hipercholesterinemijos ir hiperlipidemijos.

Išradimas skirtas kraujagyslių ligų profilaktikai, kurias sukelia MTL (mažo tankio lipoproteinai) - surišti peroksidai, panaudojant magnio-piroksidal-5'-fosfat-gliutaminatą.

5

Per paskutinius keturis dešimtmečius Vakarų pramonės šalyse pastebimi medžiagų apykaitos sutrikimai, o ypač riebalų apykaitos sutrikimai. Svarbiausia to priežastis yra besaikis maitinimasis, per daug riebių maisto produktų vartojimas, tuo pačiu metu mažai judant. Šiomis sąlygomis padidėja cholesterino ir lipidų kiekis kraujyje, dėl ko padidėja rizika susirgti širdies ateroskleroze ir periferinių kraujagyslių ligomis. Yra žinoma, kad cholesterino kiekio kraujyje padidėjimas sukelia arterinių kraujagyslių sklerozę. Hipercholesterinemija yra medžiagų apykaitos sutrikimas, kuri visada lydi hiperlipidemija. Patogeniškai skirtingi, tačiau simptomatiškai panašūs hiperlipidemijos (serumo susidrumstimas dėl chilomikronų) ir hipercholesterinemijos (cholesterino kiekio padidėjimas kraujo plazmoje daugiau negu 200 mg%) klinikiniai vaizdai yra apibedrinami hiperlipoproteinemijos ir hiperlipidemijos sąvokomis.

25 Hipercholesterinemijai gydyti daugiausia naudojami ariloksiacto rūgšties dariniai, ypač alfa- (p-chloro-fenoksi)-izosviesto rūgšties etilo esteriai, taip pat kaip ir nikotino rūgšties dariniai.

30 Be to, patento DE-PS 24 61 72 aprašyme yra pateikti piridoksi-5'-fosforo rūgšties eterio-gliutaminatų ir aspariginatų panaudojimas hipercholesterinemijos gydymui ir profilaktikai.

35 Be to, charakterizuojant klinikinius hipercholesterinemijos ir hiperlipidemijos vaizdus būtina įvertinti tai, kad kraujagyslių pažeidimai gali atsirasti padidinto

pavojaus grupės asmenims, būtent, rūkantiems asmenims, diabetikams, seniems žmonėms, asmenims, turintiems padidėjusį kraujospūdį arba patiriantiems didelius stresus. Tai atsitinka dėl padidėjusios peroksidų koncentracijos kraujyje, kuriuos suriša MTL (mažo tankio lipoproteinai). Šie MTL - surišti peroksidai ir pagreitina ateromų ir aterosklerotinių židinių susidarymą kraujyje ir gali būti laikomi diabeto angiopatijos priežastimi. Peroksiduotų produktų koncentracijos padidėjimas ir jų tarpusavio ryšis su kraujagyslių pažeidimais yra aprašyti J.M.C. Gutteridge ir kt., Trends in Biochemical Sciences, 1990 balandis, puslapiai 129-135 ir D.W. Morel ir kt., Journal of Lipid Research, Vol. 30, 1989, puslapiai 1827-1834.

Žinoma, kad endotelio pažeidimai sukelia aterosklerotinius pakitimus kraujagyslėse ir patogenezė vystosi taip: endotelio pažeidimai - kraujo plokštelių adhezija - lygiųjų raumenų ląstelių suvešėjimas - lipido nusėdimas.

Pirmosios stadijos - endotelio pažeidimų - priežasčių gali būti labai daug: mechaniniai pažeidimai, atsirandantys dėl tempimo jėgų hipertenzijos atveju, cheminiai pažeidimai, atsirandantys dėl cholesterolio hipercholesteremijos atveju ir ypač toksiniai pažeidimai, kraujo užkrėtimo atveju. Manoma, kad kitos priežastys yra beveik identiškos šiems trimis pažeidimų tipams.

Endotelio pažeidimo taip pat kaip ir po to sekančio riebalų nusėdimo tarp arterinių intima ląstelių arba jų viduje pasekmė yra trombocitų masės padidėjimas, kuri lydi lygiųjų raumenų ląstelių suvešėjimas, sukeliantis tolesnio lipoproteinų kaupimosi padidėjimą jungiamajame audinyje, kur susidaro kompleksiniai junginiai su jungiamojo audinio gliukozės amino glicinais ir atsiranda medžiagų apykaitos sutrikimai ląstelių

lygyje. Po to - visus pakitimus užbaigia kalcio susidarymas pažeistose srityse, kas galų gale sukelia kraujagyslių susiaurėjimą.

- 5 H. Schneider atlikti bandymai su hipercholesterininiais triušiais ir žiurkėmis ir aprašyti jo disertacijoje užbaigtoje 1987 m. Johannes Gutenberg universitete Mainze parodė, kad paskyrus santykinai dideles magnio-piridoksal-5'-fosfato-gliutaminato (MPFG) koncentracijas yra sumažinama lipido koncentracija kepenyse ir aortoje. Bet ši disertacija nesuteikia jokių žinių apie mechanizmą, sukeliantį kraujagyslių ateronų susidarymą padidinto pavojaus grupės asmenims, todėl, vadovaujantis W. Schneider darbo rezultatais negalima daryti 10 išvados, kad pašalinus teršalus kraujyje, galima išvengti ateronų susidarymo.

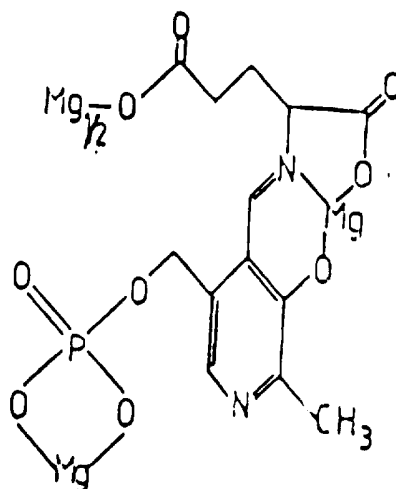
- Kuri laiką buvo manoma, kad kraujyje esantys peroksidai gali skatinti medžiagų apykaitos sutrikimus. U.P. 20 Steinbrecher ir kt., J. Biol. Chem., Vol. 2, Nr.26, puslapiai 15216-15223 (1989) aprašė oksiduotai modifikuoto (MTL) buvimą, taip pat ir jo receptorius. Šis išradimas tiksliais bandymais įrodė, kad tai turi ryšį su (MTL) - surištais peroksidaais. Atliktais 25 bandymais *in vitro* gali būti išaiškintas vienas iš esminių toksinių endotelio pažeidimo mechanizmų ir buvo parodyta, kad galima sustabdyti šių peroksidų susidarymą ir padaryti juos nekenksmingais.

- 30 Išradimo tikslas yra aprūpinti vaistais, kurie skirti MTL - surištų peroksidų sumažinimui, siekiant išvengti ir/arba sukliudyti kraujagyslių pažeidimus arba aterosklerozės židinių susidarymą arterinėse kraujagyslėse, taip pat kaip ir angiopatinų ligų 35 diabeto atveju, o ypač aprūpinti vaistais, šiais aukščiau minėtais atvejais, kai nėra diagnozuota hiperlipidemija ir hipercholesterinemija.

Išradimo tikslas yra pasiekiamas, panaudojant magnio-piridoksal-5'-fosfat-gliutaminatą gaminti vaistams, skirtiems kraujagyslių ligų profilaktikai. Siūlomą būdą iš dalies galima užkirsti kelią ateromatozei kaip ir angiopatinėms ligoms, būdingoms padidinto pavojaus grupės asmenims - diabetikams, rūkantiems asmenims, hipertonicams, stresus patiriantiems asmenims.

- 10 Magnis-piridoksal-5'-fosfat-gliutaminatas yra medžiaga, kuri pirmiausia buvo panaudota padidėjusio riebalų kiekio kraujyje sumažinimui. Medžiaga (MPFG) yra žinoma prekinio pavadinimu Sedalipid® ir ją platina firma Steigerwald Arzneimittelwerk, Darmstadt. Iki šiol
- 15 nebuvo žinoma, kad magnis-piridoksal-5'-fosfatas-gliutominatas veikia kaip radikalus kraujo interceptorius ir todėl galima užkirsti kelią grandininei reakcijai, kurią sukelia lipido peroksidas, ir dėl šio, kaip radikalaus interceptoriaus efekto, MPFG tinka panaudoti
- 20 kraujagyslių pažeidimų profilaktikai, ypač kai nėra hiperlipidemijos ir/arba hipercholesterinemijos.

MPFG yra piridoksino darinys, kurio formulė:



Padidinto pavojaus asmenų grupei priklauso: rūkantys žmonės, diabetikai, asmenys, turintys padidėjusią kraujospūdį, stresus patiriantys asmenys, pavyzdžiui, sportininkai, o taip pat seni žmonės.

5

Pagal išradimą vaistinis preparatas, gautas panaudojant MPFG junginį, yra skiriamas minėtiems padidinto pavojaus asmenims, kurie turi padidintą MTL - surištų peroksidų koncentraciją, tačiau neturintys hiperlipidemijos ir/arba hipercholesterinemijos simptomų. Šie simptomai yra nustatomi vadovaujantis cholesterolino ir trigliceridų lygiais. Europoje taip pat kaip ir JAV yra naudojamos rekomendacijos, kurios apibūdina normalų cholesterolino ir trigliceridų lygį. Ši nuoroda skiriama JAV National Cholesterol Education Programme (NCEP) rekomendacijoms ir The European Atherosclerosis Society Study Group nurodymams. Pateiktose 1 ir 2 lentelėse yra apibendrinama, koks cholesterolino ir trigliceridų lygis laikomas normaliu ir kada reikia pradėti gydymą.

10

15

1 lentelė

JAV Nacionalinės švietimo cholesterolio klausimais programos (NCEP) rekomendacijos

5

| Klasifikacija                           | Bendras cholesterolio kiekis | Rekomendacijos                                                                                                                                                                                        |
|-----------------------------------------|------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Pageidautinas cholesterolio kiekis      | < 200 mg/dl                  | Kartoti matavimus kas 5 metai                                                                                                                                                                         |
| Cholesterolio rizikos riba              | 200-239 mg/dl                | Jei nėra CHD ir kitų rizikos faktorių: informacija apie dieta ir kasmetinis tikrinimasis.<br><br>Jei nustatyta CHD arba du kiti CHD rizikos faktoriai: tolimesni veiksmai, priklausomai nuo MTP lygio |
| Aukštas cholesterolio rizikos faktorius | > 240 mg/dl                  | Lipoproteinų analizė ir tolimesni veiksmai, priklausomai nuo MTP lygio                                                                                                                                |
| Pageidautinas MTL lygis                 | < 130 mg/dl                  | -                                                                                                                                                                                                     |
| MTL rizikos riba                        | 130-159 mg/dl                | Gydymas dieta, jei yra CHD ir kiti du rizikos faktoriai                                                                                                                                               |
| Aukštas MTL rizikos faktorius           | 160-190 mg/dl                | Gydymas dieta, jei nėra CHD ir kitų rizikos faktorių                                                                                                                                                  |
|                                         | > 190 mg/dl                  | Vaistai ir dieta                                                                                                                                                                                      |

2 lentelė

Europos aterosklerozės draugijos studijų nurodymai

5

---

A TIPAS: Cholesterinas 200-250 mg/dl (5,2-6,5 molio/l)  
 Trigliceridai < 200 mg/dl (< 2,3 molio/l)

Įvertinti bendrą CHD rizikos faktorių, įvertinant CHD paveldimumą, hipertonią, diabetą, vyrišką lytį, rūkymą jauname amžiuje, žemą HDL cholesterino lygį, pavyzdžiui <35 mg/dl.

10

Apriboti maisto kaloringumą, jei per didelis svoris, konsultuotis dėl mitybos, ir neutralizuoti kitus esamus rizikos faktorius.

15

---

B TIPAS: Cholesterinas :250-300 mg/dl (6,5-7,8 molio/l)  
 Trigliceridai: < 200 mg/dl (< 2,3 molio/l)

Įvertinti bendrą CHD rizikos faktorių, kaip nurodyta A tipe.

20

Apriboti maisto kaloringumą, jei per didelis svoris. Paskirti dietą, mažinančią lipidų kiekį ir kontroliuoti jos vykdymą ir pasekmes. Jeigu cholesterino kiekis nemažėja, naudoti vaistus, mažinančius lipidų kiekį.

---

C TIPAS: Cholesterinas: < 200 mg/dl (< 5,2 molio/l)  
 Trigliceridai: 200-500 mg/dl (2,3-5,6 molio/l)

25

Ieškoti pagrindinių hipertrigliceridemijos priežasčių, pavyzdžiui, nutukimas, besaikis alkoholio vartojimas, diuretikai, beta blokatoriai, eksogeninis oestrogenas, diabetas.

30



Apriboti dietos kaloringumą, jei per didelis svoris, išnagrinėti esamas pagrindines priežastis. Paskirti ir kontroliuoti lipidų kiekį mažinančią dietą. Kontroliuoti cholesterino ir trigliceridų kiekį.

5

---

D TIPAS: Cholesterinas: 200-300 mg/dl (5,2-7,8 molio/l)  
Trigliceridai: 200-500 mg/dl (2,3-5,6 molio/l)

Įvertinti bendrą CHD rizikos faktorių, kaip nurodyta A Tipe. Ieškoti pagrindinių hiperglicerimeditijos priežasčių, kaip nurodyta C tipe.

10

Apriboti dietos kaloringumą, jei per didelis svoris; išnagrinėti esamas pagrindines hiperglicerimeditijos priežastis, pagal A ir B Tipus. Paskirti ir kontroliuoti lipidus mažinančią dietą. Jei lipido serumo reakcija neatitinka reikalavimų ir bendras CHD rizikos faktorius yra didelis, naudoti vaistus, mažinančius lipidų kiekį.

15

---

E TIPAS: Cholesterinas: > 300 mg/dl (7,8 molio/l)  
ir/arba  
Trigliceridai: > 500 mg/dl (5,6 molio/l)

20

Reikia nukreipti į "lipidų" kliniką arba pas gydytoją specialistą tyrimams ir gydymas dieta ir, jeigu būtina, vaistais.

25

Taip pat yra publikuotos Britų kardiologų draugijos darbo grupės Koronarų apsaugai, Britų hiperlipidemijos draugijos ir Kanados Konferencija cholesterolio klausimu rekomendacijos.

30

Iš lentelėse pateiktų duomenų yra aišku, kad skirtumas tarp normalaus ir kenksmingo cholesterino kiekio yra nežymus. Nepaisant to, ypač naudinga suprasti, kad siūlomo MPFG paskyrimas padidinto pavojaus grupės

žmonėms, turintiems, aukšta MTL - surištų peroksidų kiekį, yra naudingas, kai cholesterolino kiekis yra žemiau šios ribos arba zonoje tarp normalaus ir jau padidėjusio kiekio.

5

Nors ir nėra apibrėžtos ribos, kai diagnozuotas cholesterolino kiekis yra interpretuojamas kaip hiperlipidemija yra manoma, kad bendra priimta cholesterolino kiekio riba yra 240 mg/dl (pagal JAV rekomendacijas) arba 250 mg/dl (pagal EG rekomendacijas) gali būti interpretuojama, kaip hiperlipidemijos pradžia. Todėl siūlomo MPFG paskyrimas ypač tinka, esant aukščiau pateiktiems cholesterolino kiekiams.

10

Pareiškėjai atliko eilę bandymų, aiškiai parodančių, kad padidinto pavojaus grupės asmenys turi aukštą MTL - surištų peroksidų lygį. Taip pat įmanoma parodyti, kad paskyrus MPFG, išnyksta signalai parodantys MTL - surištus peroksides. Todėl buvo padaryta išvada, kad MPFG panaudojimas pacientams, priskiriamiems padidinto pavojaus asmenų grupei yra pateisinamas ir naudingas.

20

Dėl padidėjusio ateromų susidarymo, ypač aukščiau minėtos grupės asmenims, buvo pasiūlytas mechanizmas, kuris buvo patvirtintas žemiau aprašytais bandymais *in vitro*.

25

MTL yra oksiduojamas reagentu, turinčiu savo sudėtyje deguonį (peroksido radikalas  $O_2$ , hidroksilo radikalas OH), dažniausiai peroksidu, esančiu kraujyje, susidarant MTL peroksidui. Šis MTL peroksidas iš esmės neapsorbuojamas makrofagais, bet suriša atidirbusį receptorių, kuris yra nusėdęs endotelio ląstelėse (žiūrėti aukščiau nurodytą literatūrą Steinbrecher et al.). Tokiu būdu MTL sankaupos susidaro ant endotelio ląstelių, kurios pritraukia tolesnes lipidų sankaupas.

30

35

Tolimesnį kraujagyslių endotelio ląstelių pažeidimą sukelia gliutatioono oksidavimas peroksidu ir/arba MTL-surištu peroksidu. Ši oksidacija gali sukelti ląstelių žuvimą, nes ląstelė negali ilgai išlaikyti savo redukcinio potencialo. (K. Kuzuya ir kt., Biochem. Biophys. Res. Comm., 163, Nr.3, 1989, 1466-1472)

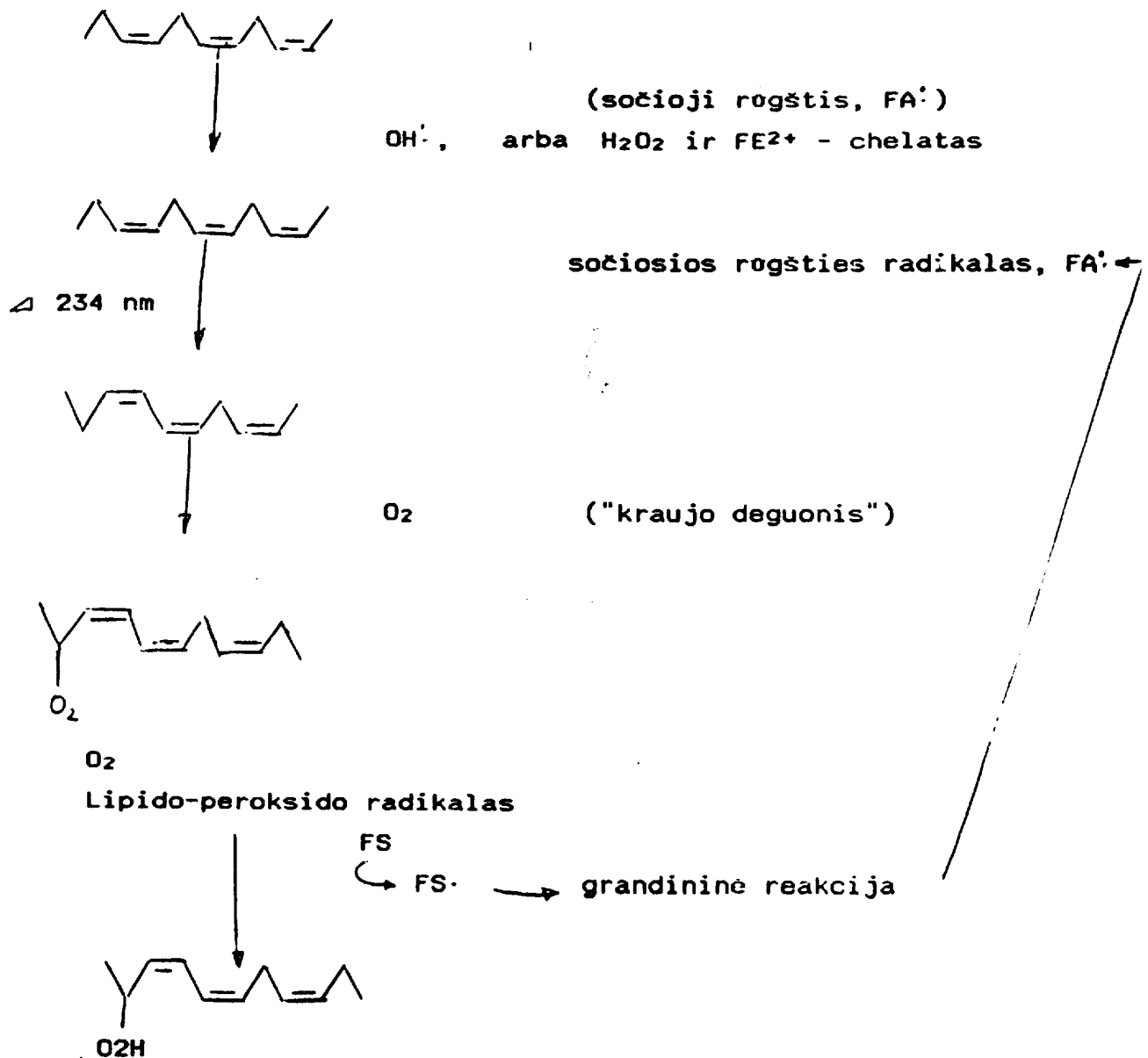
Šie duomenys leidžia detaliau išaiškinti MPFG poveikio MTL- surištiems peroksidams mechanizmą. Paskutiniai bandymai atlikti sočiųjų rūgščių sujungtų peroksidų pagrindu parodo, kad pastarieji yra suskaidomi dalyvaujant MPFG ir tuo pačiu nukenksminami.

1 Fig. parodytas linolino rūgšties (0,88 mM) spektras. Svarbiausias piko taškas yra 211 nm, tuo tarpu kai 232 nm yra mažesnis piko taškas, kuris parodo nedidelį oksiduotos linolino rūgšties kiekį.

2 Fig. parodytas MPFG (koncentracija 0,125 nM) spektras, kurio piko taškai 222, 327 ir 387.

3 Fig. parodytas linolino rūgšties ir MPFG tirpalo spektras. Spektro piko taškai yra 211, 243 ir 289 nm. Anksčiau gautas ir 1 Fig. parodytas piko taškas 232 trumpai egzistuoja ir 3 Fig. Vietoj to 3 Fig. parodyti nauji piko taškai 243 ir 289 nm.

Žemiau pateikta schema parodo sočiosios rūgšties oksidacijos mechanizmą, kas yra aprašyta, pavyzdžiui, J.M.C. Gutteridge Trends ir Biochemical Sciences, 1990 m. balandis, p. 130. ir kt.



### Lipidas-hidroperoksidas

5 Pradžioje jungianti  $\text{CH}_2$  yra veikiamą  $\text{H}^{\cdot}$  radikalų. Dėl to įvyksta persigrupavimas, kada iš atskirų dvigubų jungčių susidaro surištos dvigubos jungtys. To pasekoje susidaro prisotintos rūgšties radikalas, kuris, dalyvaujant deguoniui, sudaro peroksido radikalą. Dalyvaujant sekančiai sočiosios rūgšties molekulei, 10 susidaro sočiosios rūgšties peroksidas, taip pat kaip

ir sočiosios rūgšties radikalas, dėl ko prasideda grandininė reakcija.

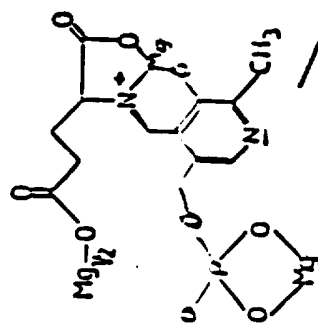
5 Aukščiau parodyta reakcijos schema gali tarnauti dienu reakcijos patvirtinimu, kai piko taškas 234 nm.

10 Iš Fig. 1-3 galima tvirtinti, kad įdėjus MPFG, kurio koncentracija 0,125 nM (3 fig.), oksiduotos linolino rūgšties piko taškas, 232 nm (1 fig.) išnyksta, tuo, anksčiau vykusį grandininę reakciją yra sustabdoma ir tuo pačiu sustabdomas ligos progresavimas.

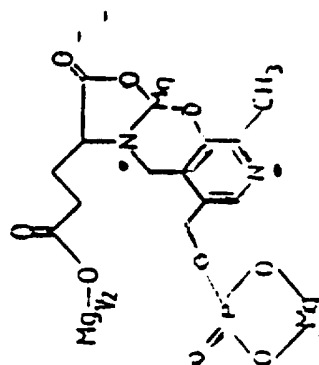
15 Žemiau pateikiamas hidroperoksido suskaidymo, dalyvaujant siūlomo MPFG ir naudojant katalizatoriumi manganą, mechanizmas.

Siolomas hidroperoksido MPFG-Mn (katalizatorius) suskaidymo mechanizmas

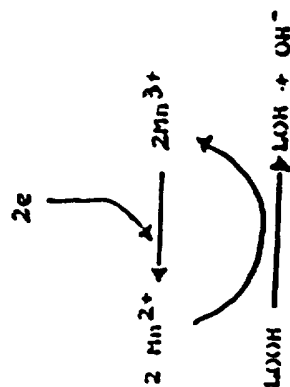
Magnio-piridoksal-5'-fosfatas  
gliutominatas



Proteino-amino grupės



Laisvas biradikalas  
(N - centrai)



Dabar galima patvirtinti, kad ši suskaidymo reakcija vyksta panaudojant aminociklopropankarboksilo rūgštį (ASK), kaip indikatorių. ACK yra pagrindinė medžiaga iš kurios organizme susidaro etilenas. Galima nustatyti išsiskiriančio etileno kiekį.

Hidroperoksidas gali būti suskaidomas, pavyzdžiui naudojant hidroperoksido kumulą. ACK veikia kaip indikatorius. Manoma, kad reakcija vyksta piridoksal fosfate per aminą, ko pasekoje susidaro radikalas. Šis radikalas skatina ACK suskaidymą į  $\text{CH}_2\text{H}_4$ ,  $\text{CO}_2$  ir cianidą.

Pateikti bandymai parodo ACK disociacijos skatinimą MPFG, dalyvaujant hidroperoksido kumului, priklausomai nuo hidroperoksido kumolo ( $\text{KumOOH}$ ) koncentracijos. Tuo pačiu metu palyginamieji bandymai yra atliekami su atitinkamu piridoksalo fosfato (PF) moliniu kiekiu.

Bandymo pavyzdys:

Buvo paruošti šie tirpalai buferiniame fosfate (0,1 M) pH 7,4 su įvairiomis hidroperoksido kumolo koncentracijomis.

Įkrova: Fosfatas-buferis 0,1 M, pH 7,4

|                     |                  |
|---------------------|------------------|
| ACK                 | : 1,0 nM         |
| MPFG                | : 0,5 nM         |
| $\text{Mn}^{2+}$    | : 0,1 nM         |
| LR                  | : 0,88 nM        |
| KumOOH              | : 0,006-0,008 nM |
| distiliuotas vanduo | : 2 ml           |

**1 lentelė:** ACK disociacijos stimuliavimas, dalyvaujant MPFG/PF KumOOH pagalba, priklausomai nuo KumOOH koncentracijos.

(LR = linolino rūgštis; KumOOH = kumolo hidroperoksidai; ACK aminociklopropankarboksilo rūgštis)

5

| KumOOH-Konc. (mM) | Etilenas (p molio) |      |       |       |        |        |
|-------------------|--------------------|------|-------|-------|--------|--------|
|                   | 0,006              | 0,12 | 0,06  | 0,12  | 0,6    | 1,2    |
| a) MPFG           |                    |      |       |       |        |        |
| Laisvas KumOOH    | -                  | -    | 74    | 122   | 271    | 1192   |
|                   |                    |      | ±40   | ±60   | ±147   | ±500   |
| Laisva LR         | 4028               | 4028 | 4028  | 4028  | 4028   | 4028   |
|                   | ±933               | ±933 | ±933  | ±933  | ±933   | ±933   |
| teoret.           | 4028               | 4028 | 4102  | 4150  | 4299   | 5219   |
| LR + KumOOH       | 1041               | 6926 | 9655  | 16059 | 79079  | 57894  |
|                   |                    | ±407 | ±471  | ±565  | ±5672  | ±6768  |
| Stimuliavimas (%) | -                  | 72,0 | 139,7 | 298,7 | 1863,3 | 1337,4 |
| b) PF             |                    |      |       |       |        |        |
| Laisvas KumOOH    | -                  | -    | -     | -     | -      | -      |
| LR                | 2972               | 2972 | 2972  | 2972  | 2972   | 2972   |
| (=teoret.Σ)       | ±439               | ±439 | ±439  | ±439  | ±439   | ±439   |
| LR + KumOOH       | 4319               | 4394 | 5247  | 5635  | 11971  | 17695  |
|                   | ±173               | ±250 | ±540  | ±533  | ±425   | ±1827  |
| Stimuliavimas (%) | 45,3               | 47,8 | 76,5  | 89,6  | 302,8  | 495,3  |

Fig. 4a ir 4b parodytas ACK disociacijos stimuliavimas MPFG arba PF, priklausomai nuo KumOOH koncentracijos.

10

ACK disociacijoje su piridoksolio fosfatu buvo pastebėtas nežymus etileno išskyrimas, priešingai negu su MPFG esant žemesniam kumolhidroperoksido koncentracijos lygiui (0.006 mM). Kai KumOOH koncentracija 0,12 mM, dalyvaujant MPFG, buvo pastebėta

15

ACK disociacijos stimuliavimas 70%. Kai KumOOH koncentracija nuo 0,6 iki 1,2 mM, dalyvaujant MPFG pastebimas žymiai didesnis stimuliavimo efektas, negu dalyvaujant PF.



**IŠRADIMO APIBRĖŽTIS**

1. Magnio-piridoksal-5'-fosfat-gliutaminato panaudojimas vaistų gamybai, skirtų kraujagyslių ligų profilaktikai, sumažinant mažo tankio lipoproteinus-surištus peroksidus, kai nėra hipercholesterinemijos ir hiperlipidemijos.
2. Panaudojimas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad vaistai skirti kraujagyslių pažeidimams gydyti ypač paplitusiems padidinto pavojaus asmenų grupėje, kurią sudaro diabetikai, rūkantys, seni žmonės, asmenys turintys padidėjusią kraujospūdį ir patiriantys stresus.
3. Panaudojimas pagal 1 ir 2 punktus, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad vaistai skirti ateromatozės profilaktikai.
4. Panaudojimas pagal 1 ir 2 punktus, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad vaistai skirti angiopatinių ligų profilaktikai.
5. Panaudojimas pagal 1 - 4 punktus, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad vaistai papildomai turi savo sudėtyje mangano druskos.

Fig.1

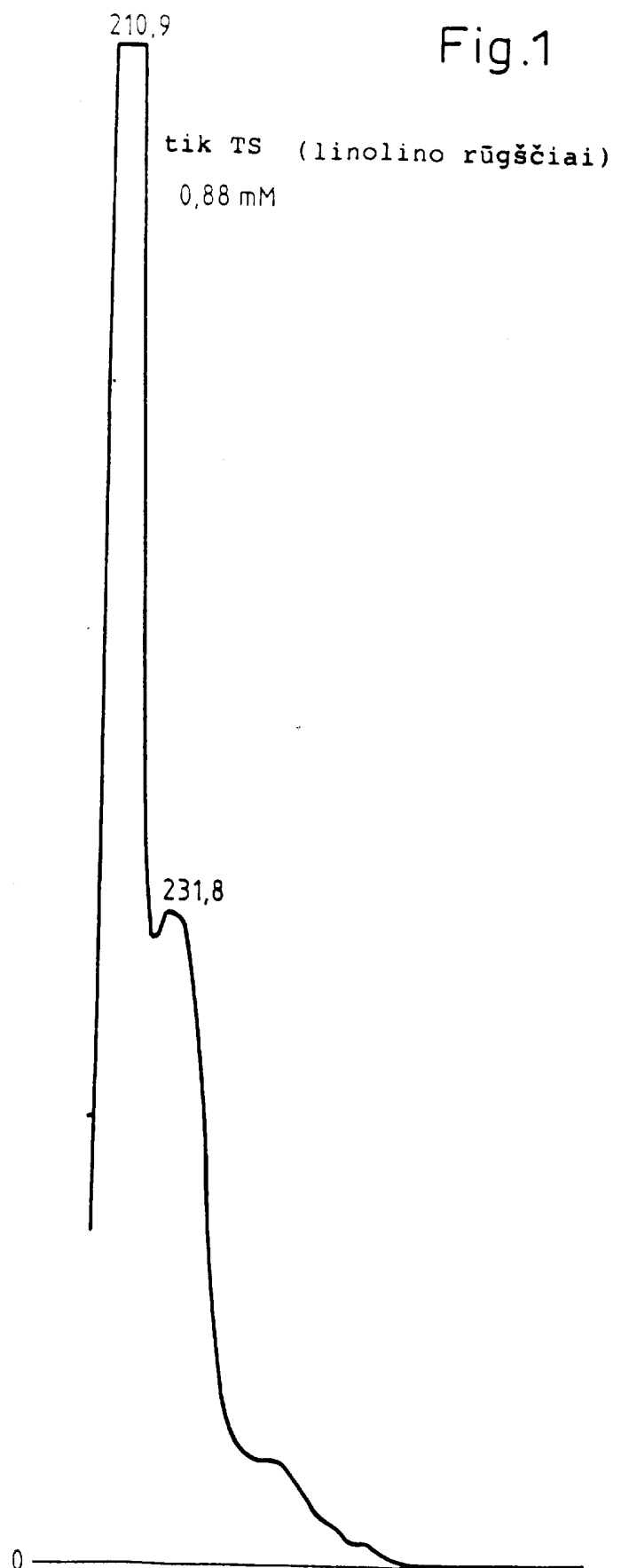


Fig. 2

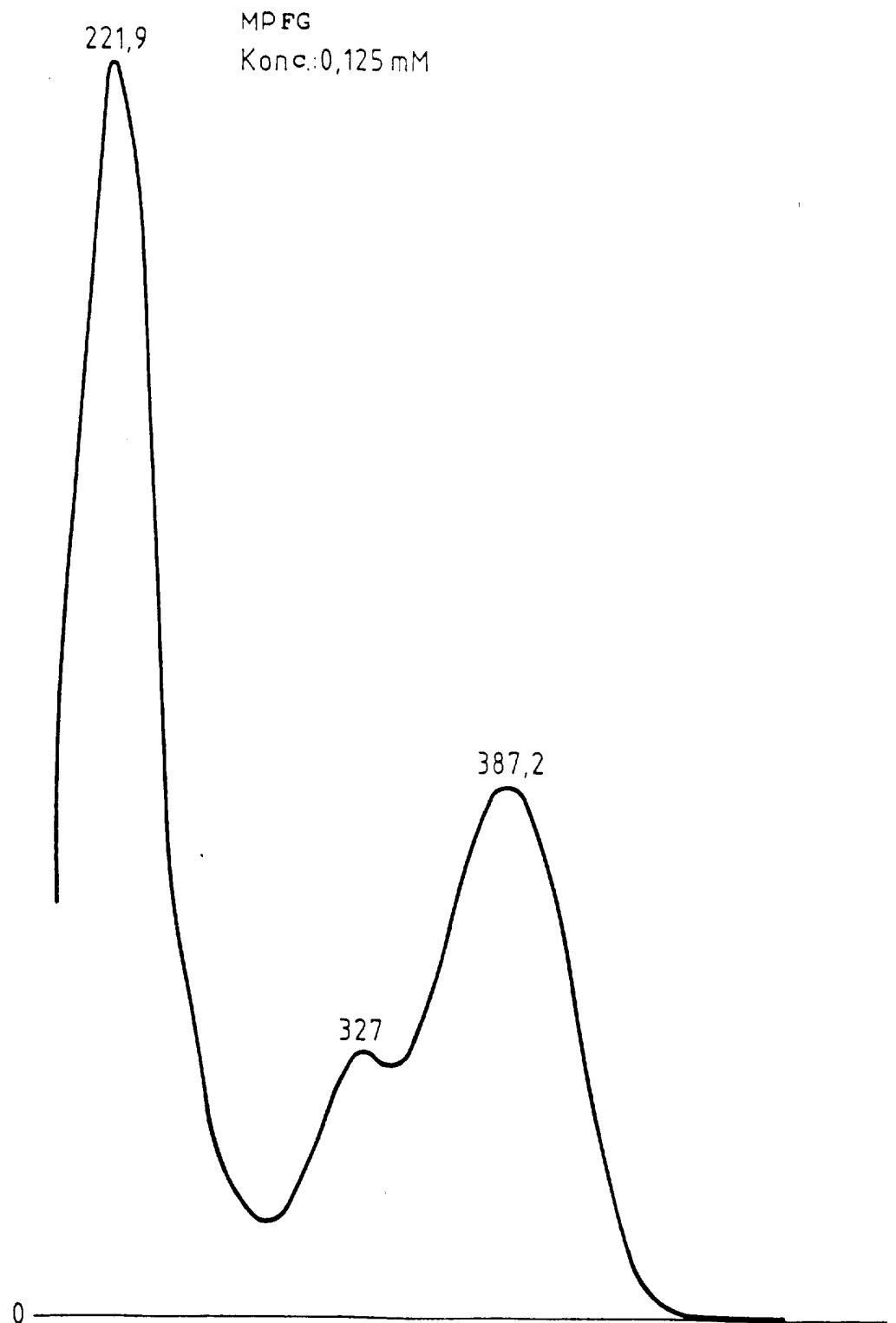


Fig.3

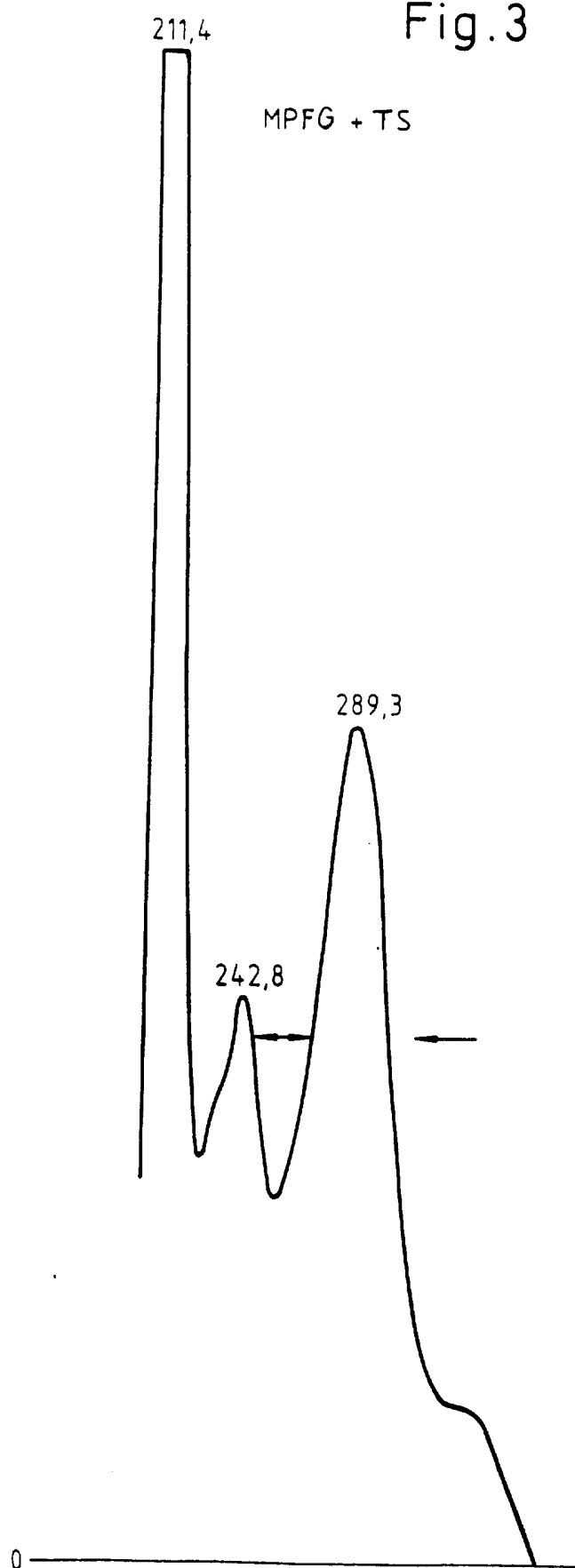


Fig.4a

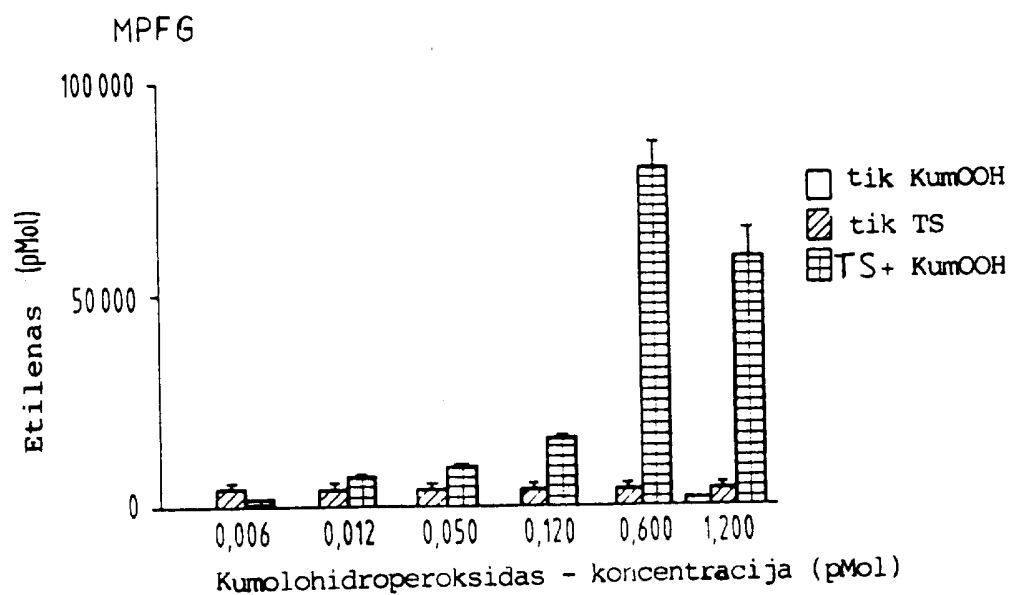


Fig.4b

