ČESKOSLOVENSKÁ SOCIALISTICKÁ REPUBLIKA

ÚŘAD PRO VYNÁLEZY A OBJEVY

POPIS OBJEVU K DIPLOMU ČÍS. 7

Přihlášeno 11 08 60 (PO 38-60)

Zveřejněno Wissenschaftliche Zeitschrift der Universität, Jena, 1962 sv. 11, 1/2 : : 70 až 76 Agrochemie, 1963, č. 11 : 182 až 185 Náš chov, 1964 č. 10 : 429 až 432

Uděleno 03 09 69

Vydáno 15 10 78

MDT 615.52

Autoři objevu: MUDr. JOSEF ČULÍK, POPRAD a Ing. ZDENĚK MŮLLER, DrSc., PRAHA

Název objevu: **Objev anabolického působení hydroxyderivátů benzoové kyseliny a jejích solí u živočichů a mikroorganismů**

Předmět objevu:

1. Objev anabolického působení oxyderivátů kyseliny benzoové a jejích solí u živočichů a mikroorganismů.
2. Objev synergismu těchto látek s antimikrobními, biokatalytickými, ochrannými, stimulačními a lipotropními faktory.
3. Objev antistressového vlivu uvedených sloučenin.

V rámci výzkumu nespecifické imunity jsme objevili výrazné všeobecné i specifické anabolické působení známých látek — kyseliny o-oxy-benzoové a kyseliny 2,5-dioxy-benzoové včetně jejích solí — u zvířat, přičemž u některých druhů se kyselina 2,5-dioxy-benzoová jevila zřetelně účinnější. Zaměřili jsme se také i na ostatní oxy-deriváty kyseliny benzoové, přičemž jsme například v jednom pokuse současně s výše uvedenými látkami vyzkoušeli kyselinu 2,6-dioxy-benzoovou, která měla v uvedené skupině látek největší anabolický a diferenciační účinek a nejmenší toxicitu.

Objevili jsme také imunitní vlastnosti kyselin o-oxy-benzoové a 2,5-dioxy-benzoové při jejich preventivním a léčebném užití u spastické a astmatické bronchitidy dětí.

Kromě toho jsme zjistili antistressorové působení kyselin o-oxy-benzoové a 2,5-dioxy-benzoové u lidí na podkladě útlumu proteolysy a glukoneogenesy, vyvolané nadledvinkovými hormony — glukokortikoidy. Za kritérium těchto účinků jsme považovali hojení rhagád způsobených těmito hormony a normalisaci zvýšené aktivity enzymů transamináz SGOT (transaminása kyseliny glutamové — oxaloctové) a SGPT (transaminása kyseliny glutamové — pyrohroznové). Jde tu zřejmě o zábranu destrukce určitých bílkovinných struktur vlivem stressových mechanismů a o odvádění glukoplastických aminokyselin od přeměny na glycidy a o jejich nabídku do peptidických a bílkovinných vazeb. Tím také vysvětlujeme část anabolických vlivů zkoušených látek.

Nově objevené vlastnosti látek, které jsou předmětem našeho objevu, považujeme za významné, poněvadž nám umožňují nové aspekty na patogenesu chorob, u kterých se léčebně užívají, a také na jejich mechanismus léčebného účinku.

Stejně závažné jsou také tyto okolnosti v chovu hospodářských zvířat. Zavádění nových forem práce v živočišné výrobě, jimiž se má dosáhnout maximální intensifikace tohoto důležitého odvětví našeho národního hospodářství, klade na zvířata z fyziologického hlediska značně vyšší nároky, než tomu bylo při tradičních způsobech chovu. Zvířata neprodělala totiž za celá staletí tak vysoký stupeň domestikace, jako za poslední desítiletí. Změněné životní podmínky, na něž se musí zvířata adaptovat, přinášejí s sebou řadu nových otázek, zejména nutričního a plemenářského charakteru. Nejzávažnější je však v nové technologii chovu zvířat problém stájového klima, odkud vznikají prakticky zcela nové biologické reakce, projevující se u zvířat depresí růstu, respektive celkové užitkovosti. Tak se například v nové technologii živočišné výroby setkáváme s problémem infekčního a psychického stressu, faktoru, který v drobném tradičním způsobu chovu téměř neexistoval. Dosavadní prostředky, jak účinně, ale přitom ekonomicky eliminovat tyto nepříznivé činitele, representovaly na jedné straně antimikrobní látky, na druhé straně hormonální, resp. tranquilisační látky. Těmito látkami bylo možno do značné míry zlepšit růst, resp. užitkovost zvířat v podmínkách intensivních způsobů chovu. Prostředky, které jsou v tomto směru dosud užívané, působí na zvýšení užitkovosti nepřímo.

Látky, které jsou předmětem našeho objevu, představují svým přímým anabolickým působením nové specificky účinné faktory ve výživě, které za určitých podmínek vykazují daleko mohutnější anabolický účinek, než dosud známé nutriční, biokatalytické, ochranné a stimulační látky, používané ve výživě zvířat.

Výsledky pokusů v různých výrobních podmínkách, které byly zjištěny u jednotlivých druhů zvířat, uvádíme stručně v tabulkách.

Pokusy na sajících selatech s gentisátem a salicylanem sodným:

Pokus (série)	Doba a období pokusu v týdnech	Průměrné přírůstky na kus a den (v g)		
		Kontrola	Na-gentisát	Na-salicylan
1 (MT-4798/31)	0 — 6	94 (100)	97 (103,2)	141 (150,0)
2 (MT-4713/10)	1 — 7	233 (100)	246 (105,6)	250 (107,3)
3 (MT-5165)	2 — 8	198 (100)	—	213 (107,6)
4 (V-Š-1)	0 — 3	108 (100)	123 (114)	137 (127)
5 (V-Š-2)	3 — 8	193 (100)	228 (118)	231 (120)
6 (V-Š-3)	5 — 8	249 (100)	262 (105)	289 (116)

Z výsledků uvedených v tabulce vyplývá, že obě látky, ale zejména Na-salicylan průkazně zvyšovaly přírůstky selat pod prasnicemi. Míra zvýšení přírůstku v jednotlivých pokusech byla závislá na stupni zamoření prostředí subklinickými nákazami, zdravotním stavem prasnic a selat, koncepcí prasnice k mléčnosti, pořadím vrhu a řadou dalších faktorů, které jsou příčinou variability jednotlivých výsledků.

Pokusy na sajících selatech s gentisátem a salicylanem sodným v kombinaci s chlor tetracyklinem:

Pokus	Doba a období pokusu v týdnech	Průměrné přírůstky na kus a den (v g)			
		Kontrola	CTC	CTC + Na-gentisát	CTC + Na-salicylan
1	0 — 8	197 (100)	224 (113)	—	236 (119,5)
2	2 — 8	249 (100)	262 (105)	271 (109)	—
3	2 — 8	287 (100)	301 (105)	—	318 (111)
4	4 — 8	—	283 (100)	326 (115,2)	349 (123,3)
5	4 — 8	—	268 (100)	289 (107,8)	315 (117,6)

Výsledky pokusů s kombinací gentisátu a salicylanu sodného s CTC prokazují nesporný synergický účinek obou látek. Stejné výsledky byly docíleny i u odstavených selat, kde účinek látek byl neobyčejně pronikavý.

Pokusy na odstavených selatech:

Pokus	Zdravotní stav selat	Průměrné přírůstky na kus a den (v g)									
		Kontrola	CTC	Furazolidon (FZD)	DL-metionin	Vit. konc. pro prasata	Kombinace I: CTC+FZD + DL-met. + vit. konc.	Na-gent.	Na-sal.	Kombinace I: Na-gent.	Kombinace I: Na-sal.
1	zakrslíci	177 (100)	235 (133)	218 (123)	188 (106)	—	—	—	—	—	—
2	dobrý	224 (100)	—	—	—	238 (106)	—	—	—	—	—
3	výborný	250 (100)	—	—	—	—	—	303 (121)	396 (160)	—	—
4	výborný	242 (100)	—	—	—	—	—	318 (131)	332 (137)	—	—
5	chřipkový chov	193 (100)	—	—	—	—	257 (133)	216 (112)	—	276 (143)	—
6	chřipkový chov	214 (100)	—	—	—	—	269 (126)	—	252 (119)	—	291 (137)
7	dobrý	247 (100)	—	—	—	—	321 (130)	—	382 (155)	—	423 (171)

Z výsledků těchto pokusů u odstavených selat vyplývá jednoznačný závěr, že gentisát a zejména salicylan sodný jsou látky s mohutným růstovým účinkem jak samotné, tak i s jinými biologickými látkami, působícími biokatalyticky, nutričně, preventivně nebo stimulačně.

Rovněž v dalších pokusech, při nichž byl u odstavených selat kombinován Na-salicylan s CTC, byly předchozí výsledky plně potvrzeny:

Skupina	Průměrný přírůstek na kus a den (v g)	Index přírůstku
1 kontrolní	169	100
2 s Na-salicylanem	200	118,3
3 s CTC	194	117,8
4 s Na-salicylanem + CTC	216	127,8

V následující tabulce uvádíme pokusy, které byly provedeny ve výkrmu prasat:

Skupina	Průměrný přírůstek na kus a den (v g)	Index přírůstku
1 kontrolní	423	100
2 s Na-gentisátem	441	104
3 s Na-salicylanem	467	110

V dalších tabulkách uvádíme stručný přehled o výsledcích pokusů s gentisátem a salicylanem sodným na kuřatech v nezamořeném a zamořeném prostředí:

Prostředí nezamořené:

Pokus	Váha kuřat v g					
	Kontrola	CTC	Na-gen.	Na-sal.	CTC+Na-gen.	CTC+Na-sal.
1	783 (100)	—	823 (105)	—	—	—
2	1004 (100)	—	1054 (105)	1039 (104)	—	—
3	1027 (100)	1118 (109)	1109 (108)	1120 (109)	1132 (110)	1157 (113)

Prostředí zamořené:

Skupina	Váha kuřat v 28 dnech stáří		Hynutí kuřat do 56 dní v %
	(v g)	(v %)	
1 kontrolní	201	100	14,0
2 CTC (100 mg/kg)	215	107	8,9
3 CTC + Furazolidon + DL-metionin	209	104	9,9
4 CTC + DL-metionin + Na-gentisát	219	109	7,9
5 CTC + Furazolidon + DL-metionin + Na-gentisát	228	113,5	5,3

Obdobné pokusy se salicylanem sodným přinesly prakticky stejné výsledky.

Pokusy, které byly provedeny na jiných hospodářských zvířatech a mikroorganismech, jsou právě ve stadiu ověřování ve výrobních podmínkách. Také pokusy s dalšími dioxy- a trioxy-deriváty kyseliny benzoové jsou t. č. v běhu.

Z našich pokusů vyplývá, že objevené vlastnosti uvedených látek jsou do jisté míry závislé vedle jejich koncentrace na poloze a množství hydroxylových skupin na molekule kyseliny benzoové a na jejích vodíkových můstcích, což jistě také souvisí s chelační potencí těchto sloučenin.

Právem se proto domníváme, že podobné vlastnosti bude mít i většina oxy-derivátů kyseliny benzoové, které jsme doposud nevyzkoušeli. U některých členů této skupiny je dokonce logické předpokládat podstatně větší účinek v uvedeném smyslu, než mají látky námi doposud vyzkoušené.

Uvádíme souhrn oxy-derivátů kyseliny benzoové, u kterých jsme ještě neprověřili jejich evet. anabolické vlastnosti a které postupně vyzkoušíme:

1. Skupina mono-oxy-derivátů:

   kyseliny 3-oxy-, 4-oxy-, 5-oxy- a 6-oxy-benzoové.

2. Skupina di-oxy-derivátů:

   kyseliny 2,3-dioxy-, 3,4-dioxy, 3,5--dioxy-, 3,6-dioxy-, 4,5-dioxy-, 4,6--dioxy- a 5,6-dioxy-benzoové.

3. Skupina tri-oxy-derivátů:

   kyseliny 2,3,5-trioxy-, 2,3,6-trioxy-, 2,4,5-trioxy-, 2,4,6-trioxy-, 3,4,5--trioxy-, 3,4,6-trioxy- a 4,5,6-trioxy-benzoové.

4. Skupina tetra-oxy-derivátů:

   2,3,4,5-tetraoxy-, 2,4,5,6-tetraoxy-, 3,4,5,6-tetraoxy-, 2,3,5,6-tetraoxy- a 2,3,4,6-tetraoxy-benzoové kyseliny.

5. Kyselina 2,3,4,5,6-pentaoxy-benzoová.

Anabolické vlastnosti předpokládáme také u acetylo-, amino- a jiných derivátů kyseliny benzoové, včetně jejích solí, a postupně je budeme zkoušet.

Výsledky našich pokusů nás také opravňují se domnívat, že četné deriváty benzoové kyseliny uvedených skupin, které doposud nebyly nikde v lékařství buď vůbec, nebo u některých chorob užity, najdou zde svoje uplatnění. Využijeme proto jejich nově objevené vlastnosti a vyzkoušíme je v prevenci i léčbě chorob revmatických a jiných imunotoxikos, u chorob virusových, alergických se snahou o rozšíření indikace k jejich uplatnění.

Postupně vyzkoušíme také další deriváty benzoové kyseliny u dětí nezralých a dystrofických, u kterých již některé právě zkoušíme.

Severografia, n. p., provozovna 32, Most