



УКРАЇНА

(19) UA (11) 96048 (13) C2  
(51) МПК  
A61K 38/20 (2006.01)  
A61P 17/02 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ЗАСТОСУВАННЯ АНТАГОНІСТА РЕЦЕПТОРІВ ІНТЕРЛЕЙКІНА-1 ЯК ЗАСОБУ ФРИГОПРОТЕКТОРНОЇ ДІЇ

1

(21) a201000084  
(22) 05.01.2010  
(24) 26.09.2011  
(46) 26.09.2011, Бюл.№ 18, 2011 р.  
(72) ЩОКІНА КАТЕРИНА ГЕННАДІЇВНА, ШТРИГОЛЬ СЕРГІЙ ЮРІЙОВИЧ, ІЩЕНКО АЛЕКСАНДР МІТРОФАНОВИЧ, RU  
(73) НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

2

(56) William P Arend, Cem Gabay. Physiologic role of interleukin-1 receptor antagonist. Arthritis Res. 2000; 2(4): 245–248. Published online 2000 May 19  
RU2072847C1 10.02.1997  
RU 2180852C2, 27.03.2002  
Коваленко Є. М. Фармакологічне вивчення проти-запальної активності антагоніста рецепторів інтерлейкіна-1 (АІЛ-1) 15.00.05 - фармакологія. Автореф. дис... к. фарм. н. Харків - 2009  
(57) Застосування антагоніста рецепторів інтерлейкіна-1 як засобу фригопротекторної дії.

Винахід належить до фармації і медицини, а саме до засобів з фригопротекторною дією, зокрема антагоніста рецепторів інтерлейкіну-1, і може бути використаний для лікування та профілактики гострої холодової травми.

Збереження життя та здоров'я, оптимізація функціонального стану та працездатності людини в умовах холодного впливу зовнішнього середовища, профілактика та лікування загального охолодження та відморожень є однією з найважливіших проблем сучасної медицини, незважаючи на велику кількість досліджень [1]. Питання фармакологічної корекції резистентності до холодової травми є одним з найменш вивчених напрямків фармакології, тому створення препаратів з фригопротекторною дією на сьогодні є актуальним завданням [2].

Як фригопротектори найчастіше застосовують актопротектори, ноотропні та нестероїдні протизапальні (НПЗЗ) засоби, які виявляють вплив на основні ланки патогенеза загального охолодження та відмороження [3]. Еталонним препаратом нестероїдних протизапальних засобів є ацетилсаліцилова кислота [4]. Вона чинить доведену фригопротекторну дію, але вживання ацетилсаліцилової кислоти може призвести до диспепсичних явищ, бронхоспазму, порушення функції нирок, підвищення кровоточивості, а також можливе виникнення гастропатії та виразкового ураження шлунку, тромбоцитопенії, алергічних реакцій. Вона протипоказана до застосування у хворих на виразкову хворобу шлунку, ниркову та печінкову недостат-

ність, бронхіальну астму, геморагічний діатез, при вагітності та годуванні груддю, дітям до 14 років [5].

Задачею винаходу є розширення арсеналу фригопротекторних засобів для оптимізації можливостей лікування та профілактики тяжкої холодової травми.

Поставлена задача вирішується шляхом застосування антагоніста рецепторів інтерлейкіну-1 (АІЛ-1) як фригопротекторного засобу.

Механізм дії АІЛ-1 пов'язаний зі здатністю препарату пригнічувати активність одного з найбільш важливих прозапальних цитокінів та потужного пірогену - інтерлейкіну-1 (ІЛ-1) внаслідок конкурентного зв'язування його специфічних рецепторів. Відомо, що АІЛ-1 чинить потужну протизапальну та терморегулювальну дію, за якими не поступається сучасним НПЗЗ та значно переважає їх за безпечністю та широтою фармакодинаміки [6]. Фригопротекторна дія АІЛ-1 не відома з джерел інформації. Новий вид фармакологічної властивості АІЛ-1 виявлено авторами вперше експериментальним шляхом.

Винахід ілюструється наступним прикладом.

Приклад 1.

Як об'єкт дослідження використано антагоніст рецепторів інтерлейкіну-1 (АІЛ-1), отриманий у Санкт-Петербурзькому науково-дослідному інституті особливо чистих біопрепаратів.

Вивчення фригопротекторної дії АІЛ-1 проводили у співставленні з препаратом порівняння ацетилсаліциловою кислотою у дозі 25 мг/кг на

(13) C2  
(11) 96048  
(19) UA

білих мишах-самцях масою 16-21 г на моделі загального охолодження, для відтворення якої експериментальних тварин вміщували до морозильної камери з постійною температурою -18 °С [7].

Лабораторних тварин розподілили на 4 групи відповідно до препарату, що вони одержували:

1. Контрольна патологія, n=9.
2. АРІЛ-1, 3 мг/кг (підшкірно), n=6.

3. АРІЛ-1, 15 мг/кг (підшкірно), n=6.

4. Ацетилсаліцилова кислота, 25 мг/кг (внутрішньошлунково), n=5.

Фригопротекторну дію АРІЛ-1 та референс-препарату оцінювали за часом виживання тварин в умовах холоду. Результати дослідження наведені в таблиці 1.

Таблиця 1

Дослідження фригопротекторної дії АРІЛ-1 та ацетилсаліцилової кислоти

Група тварин	Час виживання тварин, хв.	Фригопротекторна дія, %
Контрольна патологія, n=9	51,9±4,4	-
АРІЛ-1, 3 мг/кг, n=6	99,5±11,9*	91,7
АРІЛ-1, 15 мг/кг, n=6	92,5±12,9*	78,2
Ацетилсаліцилова кислота, 25 мг/кг, n=5	81,0±3,1*	56,1

Примітка: \* - достовірно відносно групи контрольної патології ( $p \leq 0,05$ ).

Аналіз наведених в таблиці 1 результатів дослідів свідчить, що АРІЛ-1 в обох дозах сприяв достовірному збільшенню часу життя експериментальних тварин порівняно з групою контрольної патології. Фригопротекторна активність АРІЛ-1 склала 91,7 % для дози 3 мг/кг та 78,2 % для дози 15 мг/кг, що перевищує фригопротекторну активність ацетилсаліцилової кислоти в 1,6 та 1,4 разу, відповідно.

Таким чином, антагоніст рецептора інтерлейкіну-1 чинить виражену фригопротекторну дію, яка переважає дію референс-препарату, і може бути рекомендований для застосування у медичній практиці при створенні лікарських засобів у різних лікарських формах для лікування та профілактики тяжких наслідків холодової травми.

Джерела інформації:

1. Липатов К. В., Фархат Ф. А., Бородин А. В. и др. Глубокие отморожения конечностей: комплексный подход к диагностике и лечению // Врач. - 2005. - №9. - С. 39-41.

2. Средство для профилактики и лечения отморожений / Патент России №2072847 от 10.02.1997.

3. Коптяева Р. Г. Цитокиновый профиль при превентивной терапии отморожений целекоксибом // Аллергология и иммунология. - 2008. - №1, Т. 8. - С. 296.

4. Назаренко Н.А. Эффективность нестероидных противовоспалительных средств для профилактики и лечения холодовой травмы (экспериментальное исследование). Автореф. дис. доктора мед. наук - Архангельск, 2001. - 38 с.

5. Машковский М.Д. Лекарственные средства. - 15-е изд., перераб., испр. и доп. - М: РИА "Новая волна": Издатель Умеренков, 2008. - С. 164-166.

6. Коваленко Є. М. Фармакологічне вивчення протизапальної активності антагоніста рецепторів інтерлейкіна-1 (АРІЛ-1): автореф. дис. канд. фарм. наук. - Харків, 2009 - 19 с.

7. Дрозд С. Ю., Бондаренко С. В., Яснецов В. В., Батраков С. Г., Саканделидзе О. Г., Шашков В. С. Увеличение продолжительности жизни мышей при острых охлаждениях под воздействием препарата, выделенного из Laminaria Saccharina // Бюл. эксперим. биол. и мед.-1991. - №4. - С. 383-384.