



УКРАЇНА

(19) UA (11) 31373 (13) U
(51) МПК (2006)
A61K 35/66МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬвидається під
відповідальність
власника
патенту

(54) ЗАСТОСУВАННЯ АНТАГОНІСТА РЕЦЕПТОРІВ ІНТЕРЛЕЙКІНУ-1 ЯК ЗАСОБУ ЦЕРЕБРОПРОТЕКТОРНОЇ ДІЇ

1

2

(21) u200711672

(22) 22.10.2007

(24) 10.04.2008

(46) 10.04.2008, Бюл. № 7, 2008 рік

(72) СУПРУН ЄЛІНА ВЛАДИСЛАВІВНА, UA,
ШТРИГОЛЬ СЕРГІЙ ЮРІЙОВИЧ, UA, ІЩЕНКООЛЕКСАНДР МИТРОФАНОВИЧ, UA, СУПРУН
ОЛЕКСІЙ СЕРГІЙОВИЧ, UA(73) НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ, UA(57) Застосування антагоніста рецепторів
інтерлейкіну-1 як засобу церебропротекторної дії.

Корисна модель відноситься до фармації та медицини, а саме до засобів з церебропротекторною дією, зокрема антагоністу рецепторів інтерлейкіну-1.

Зростаючий рівень летальності та інвалідизації населення від судинної патології мозку потребує використання високоефективних засобів фармакологічної корекції порушень мозкового кровообігу. У медичній практиці широко використовують препарати з церебропротекторною активністю для первинної та вторинної нейропротекції при ішемічному інсульті, нейроінфекціях, при черепно-мозкових травмах, а також при лікуванні хронічних цереброваскулярних порушень, атеросклерозу. Для комплексного лікування хворих з зазначеними патологічними станами з метою підвищення стійкості головного мозку при гіпоксії, ішемії та інших несприятливих впливах, активації відновлювальних процесів у мозку, корекції метаболічних порушень застосовують препарати церебропротекторної, ноотропної, антиоксидантної та мембранопротекторної дії. Проте застосування більшості відомих церебропротекторних засобів викликає значні побічні ефекти, існують об'єктивні протипоказання та особливості негативної взаємодії з іншими лікарськими препаратами. Відомий препарат із церебропротекторною дією, який підвищує стійкість мозку до гіпоксії та агресивних впливів, усуває порушення пам'яті, активує відновлювальні процеси в мозку після черепно-мозкової травми, інсульту, нейроінтоксикації.

Пірацетам протипоказаний при порушеннях функції нирок; він також може стати причиною неврологічних (нервозність, збудження,

роздратованість, порушення сну, слабкість, іноді запаморочення, тремор) та гастроентерологічних (нудота, діарея, абдомінальні болі) порушень.

Відомий комбінований препарат інстенон [2], що містить етаміван, гексобендин та етофілін, при ушкодженнях різного генезу позитивно впливає на адаптаційні можливості мозку та регрес неврологічних порушень. Застосування інстенону протипоказано при підвищеному внутрішньочерепному тиску, наявності внутрішньомозкового крововиливу, судомному синдромі та може призвести до побічних проявів, таких як головний біль, рефлексорна тахікардія, гіперемія обличчя, особливо при внутрішньочерепній інфекції. Відомий препарат із церебропротекторною дією, який підвищує стійкість мозку до гіпоксії та агресивних впливів, усуває порушення пам'яті, активує відновлювальні процеси в мозку після черепно-мозкової травми, інсульту, нейроінтоксикації.

Поставлена задача вирішується шляхом застосування антагоністу рецепторів інтерлейкіну-1 (APIЛ-1) в якості засобу церебропротекторної дії.

APIЛ-1 - рекомбінантний білок, отриманий шляхом генно-інженерної трансформації бактерії E.coli. APIЛ-1 специфічно блокує цитокінові рецептори і сприяє зниженню дистанційних ефектів інтерлейкіна-1 [3, 4]. Інтерлейкін-1 є головним медіатором розвитку місцевої запальної реакції та гострофазової відповіді на рівні організму - формує мережу комунікаційних сигналів між клітинами імунної системи та інших органів, регулює інтенсивність запальних та імунних реакцій, проліферацію та апоптоз клітин [5, 6, 7]. Доведена ефективність APIЛ-1 при лікуванні аутоімунних захворювань (ревматоїдного артриту, неспецифічного виразкового коліту).

Церебропротекторна активність APIЛ-1 не відома з джерел інформації.

(19) UA (11) 31373 (13) U

Враховуючи особливості механізму дії вказаного препарату, перспективним є визначення його церебропротекторної дії. Новий вид фармакологічної активності АРІЛ-1 виявлено авторами вперше експериментальним шляхом.

Корисна модель ілюструється прикладом.

Приклад 1

У якості об'єкта дослідження використано антагоніст рецепторів інтерлейкіна-1 (АРІЛ-1), отриманий у Санкт-Петербурзькому НДІ ОЧБП.

Досліди по встановленню церебропротекторної активності АРІЛ-1 проводили на моделі глобальної церебральної ішемії у щурів. Дослід виконаний на 39 білих нелінійних щурах масою 160-230г, що були розподілені на три групи. Тваринам першої групи (n=7) вводили АРІЛ-1 внутрішньом'язово в дозі 15мг/кг у профілактичному режимі (дворазове протягом 3 днів, останній раз - за 1 годину до церебральної ішемії). Препаратом порівняння був пірацетам, який одержували тварини другої групи (n=8) в тому ж самому режимі в дозі 200мг/кг (за даними літератури [8, 9], ця доза є достатньою для виявлення церебропротекторної дії). Тварини контрольної групи (n=24) протягом експерименту одержували еквівалентний об'єм дистильованої води. Експериментальну глобальну ішемію у тварин відтворювали під нембуталовим наркозом (внутрішньочеревне 40мг/кг) перев'язуванням загальних сонних артерій з двох боків, що

призводить до зниження інтенсивності мозкового кровотоку (залишається кровопостачання лише за рахунок хребетних артерій) та порушень енергетичного обміну в тканинах мозку [9]. Протягом тижня проводили облік виживаності тварин. Одержані результати проаналізовані з використанням критерію χ^2 . Дані дослідів наведені в таблиці.

Аналіз наведених в таблиці результатів дослідів свідчить, що в контрольній групі загинуть тварин з церебральною ішемією зростала з першої (50,3%) до п'ятої (70,8%) доби дослідів. Тижнева виживаність щурів у контрольній групі склала 29,2%. З щурів, що отримували АРІЛ-1, загинуло протягом першої доби 38,6%, в подальшому до закінчення терміну спостереження цей показник залишився на тому ж рівні. Виживаність тварин в цій групі склала 71,4%, з четвертої доби спостереження цей показник статистично достовірно відрізнявся від контрольного показника. У групі щурів, яким застосовували пірацетам, показник летальності з 50% в першу та другу добу дослідів збільшився до 62% в подальшому. Церебропротекторна активність пірацетаму в порівнянні з АРІЛ-1 виражена значно менше, має статистично недостовірний характер по відношенню до контрольної групи.

Таблиця

Вивчення церебропротекторної дії АРІЛ-1 та пірацетаму за впливом на виживаність щурів з експериментальною глобальною церебральною ішемією

Групи тварин	Показники	Термін спостереження						
		1-а доба	2-а доба	3-я доба	4-а доба	5-а доба	6-а доба	7-а доба
Контроль, (n=24)	Кількість тварин, що загинули	13	14	15	16	17	17	17
	Кількість тварин, що вижили	10	9	9	8	7	7	7
	Виживаність, %	41,7	37,5	37,5	33,3	29,2	29,2	29,2
АРІЛ-1, (n=7)	Кількість тварин, що загинули	2	2	2	2	2	2	2
	Кількість тварин, що вижили	5	5	5	5	5	5	5
	Виживаність, %	71,4	71,4	71,4	71,4*	71,4*	71,4*	71,4*
Пірацетам, (n=8)	Кількість тварин, що загинули	4	4	5	5	5	5	5
	Кількість тварин, що вижили	4	4	3	3	3	3	3
	Виживаність, %	50	50	38	38	38	38	38

Примітки: * - відхилення вірогідні порівняно з контрольною групою, $p < 0,05$;

n - кількість тварин у групі.

Порівняльний аналіз АРІЛ-1 та препарату порівняння пірацетаму при експериментальній глобальній церебральній ішемії демонструє збільшення виживаності щурів, що отримували АРІЛ-1, у 2,4 рази в порівнянні з контрольною групою, що свідчить про наявність вираженої

церебропротекторної активності.

За церебропротекторною активністю АРІЛ-1 переважає пірацетам. Таким чином, АРІЛ-1 може бути рекомендований для застосування в якості ефективного засобу церебропротекторної дії.

Джерела інформації:

1. Компендиум 2003 - лекарственные препараты / Под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова. - К.: МОРИОН, 2003. - С.Л-541.

2. Справочник ВИДАЛЬ - лекарственные препараты в России. - М.: АстраФармСервис, 1997. - С.Б-227.

3. Симбирцев А.С. Цитокины - новая система регуляции защитных реакций организма // Цитокины и воспаление. - 2000. - №1. - С. 9-17.

4. Клименко Н.А. Медиаторы воспаления и принципы противовоспалительной терапии // Врачебная практика. - 1997. - №5. - С. 3-9.

5. Diaz-Gonzalez F., Sancher-Madrid F. Inhibition of leucocyter adhesion: an alternative mechanism of action for inflammatory drugs. - Immunol. Today. - 1998. - Vol. 19. - P. 169-172.

6. Crofford L.I., Lipsky P.E., Broocs P., et al. Basic biology and clinical application of specific

cyclooxygenase-2 inhibitors. - Arthritis Rheum. - 2000. - Vol. 43. - P. 4-13.

7. Гаевский М.Д., Погорелый В.Е., Аджиенко Л.М., Приходько А.К. Фармакологическая коррекция постишемических цереброваскулярных нарушений // Фармакологическая регуляция тонуса сосудов / Под ред. П.А. Галенко-Ярошевского. - М.: Изд-во РАМН, 1999. - С.451-509.8. Мамчур В.И., Жилук В.И., Кравченко К.О. Сравнительная характеристика антиоксидантного действия церебропротекторов в условиях экспериментальной подострой ишемии головного мозга // Новости медицины и фармации. - 2006. - №18 (200). - С. 15-16.

9. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Методичні рекомендації // За ред. член-кор. АМН України О.В. Стефанова. - К.: Авіценна, 2001. - 528 с.