



УКРАЇНА

(19) UA (11) 33402 (13) U

(51) МПК (2006)

A61K 38/20

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬвидається під
відповідальність
власника
патенту

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

1

2

(21) u200800473

(22) 14.01.2008

(46) 25.06.2008, Бюл.№ 12, 2008 р.

(72) СУПРУН ЕЛІНА ВЛАДИСЛАВІВНА, UA,
ШТРИГОЛЬ СЕРГІЙ ЮРІЙОВИЧ, UA, ІЩЕНКООЛЕКСАНДР МИТРОФАНОВИЧ, UA, СУПРУН
ОЛЕКСІЙ СЕРГІЙОВИЧ, UA(73) НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІ-
ВЕРСИТЕТ, UA(57) Застосування антагоніста рецепторів інтер-
лейкіну-1 як засобу антигіпоксичної дії.

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

В сучасних умовах постійно зростає розповсюдженість ішемічних уражень мозку, які потребують спеціалізованого стаціонарного лікування з подальшою реабілітацією та призводять до довгострокової тимчасової непрацездатності з високим рівнем інвалідизації. Протягом останніх років відзначено зсув середнього віку цієї патології з похилого на більш молодий, тому неухильно збільшується частка трудоздатного віку. При цьому рівень смертності внаслідок ішемічних інсультів посідає друге місце в структурі загальної летальності в світі.

Важливе значення в патогенезі ішемічних інсультів надають надчутливості тканини мозку до нестатку кисню та глюкози, який виникає після ішемії. Тому лікування цих станів потребує разом з засобами реперфузійної та нейропротекторної дії обов'язкового застосування антигіпоксиків. Однак застосування препаратів антигіпоксичної дії при ішемічному інсульті має значні побічні ефекти, протипоказання та особливості взаємодії з іншими лікарськими препаратами, що обмежує можливості їхнього використання.

Відомий енергомобілізуючий ноотропний засіб пірацетам [1] покращує мозковий кровообіг, 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 запаморо-

чення, тремор) та гастроентерологічних (нудота, діарея, абдомінальні болі) порушень.

Відомий комбінований препарат інстенон [2], що містить етаміван, гекобендин 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 внутрішньовенному введенні.

Завданням корисної моделі є розширення арсеналу ефективних засобів антигіпоксичної дії.

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

АІЛ-1 інгібує дію інтерлейкіну-1 (ІЛ-1) шляхом конкурентного зв'язування його специфічних рецепторів мембранного типу I, що перешкоджає взаємодії рецептора ІЛ-1 з аксесорним білком і призводить до відсутності проведення сигналу всередину клітин [3]. Інтерлейкін-1 є головним медіатором розвитку місцевої запальної реакції та госторофазової відповіді на рівні організму, координує «цитокіновий каскад» -співвідношення протапротизапальних медіаторів, проліферацію та апоптоз клітин, підвищує прокоагуляційну активність крові [4,5].

Антигіпоксична активність АІЛ-1 не відома з джерел інформації.

Враховуючи особливості механізму дії вказаного препарату, перспективним є визначення його антигіпоксичної дії. Новий вид фармакологічної

(13) U

(11) 33402

(19) UA

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 антигіпоксичної активності АРІЛ-1 проводили на моделях гострої гіперкапічної (ГКГ) та гемічної (ГемГ) гіпоксії у мишей [6]. Дослід на кожній моделі виконаний на 27 білих мишах масою близько 10г, що були розподілені на три групи по 9 тварин в кожній. Тваринам першої групи вводили АРІЛ-1 внутрішньом'язово в дозі 15мг/кг за 30 хвилин до експериментальної гіпоксії. Препаратом порівняння був обраний пірацетам, який вводили тваринам

другої групи у тому ж самому режимі в дозі 500мг/кг (за даними літератури [7, 8], ця доза є достатньою для виявлення антигіпоксичної дії). Тварини контрольної групи одержували еквівалентний об'єм дистильованої води.

Для моделювання гострої гіперкапічної гіпоксії тварин розташовували в скляні банки об'ємом 200мл, які герметично закривали. Гостру гемічну гіпоксію відтворювали введенням тваринам нітриду натрію (200мг/кг, підшкірно), що призводило до розвитку метгемоглобінемії. Проводили облік виживання тварин та термін часу до загибелі тварин. Одержані результати проаналізовані з використанням критерію кутового перетворення Фішера, критерію Ст'юента та U-параметру Вілкоксона-Мана-Уїтні. Дані дослідів наведені в таблиці 1.

Таблиця 1

Вивчення антигіпоксичної дії АРІЛ-1 та пірацетаму при гіперкапічній та гемічній моделях гіпоксії у мишей (n=9)

Групи	Гіперкапічна модель		Гемічна модель	
	Термін загибелі тварин, хвилини	Виживаність	Термін загибелі тварин, хвилини	Виживаність
Контроль	82,4±14,7	0/9 (0%)	33±6,94	0/9 (0%)
АРІЛ-1, 15 мг/кг	123±24,88* ^{&}	0/9 (0%)	67,7±21,0* ^{&} (2 тварини вижили)	2/9 (22,2%)* ^{&}
Пірацетам, 500мг/кг	100,4±19,6*	0/9 (0%)	42,6±11,4*	0/9 (0%)

Показник виживаності наведений як співвідношення кількості тварин, що вижили (численник), до загальної кількості тварин в групі (знаменник).

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

& - відхилення вірогідні порівняно з групою пірацетаму, p<0,05;

n - кількість тварин у групі.

Аналіз наведених в таблиці 1 результатів дослідів свідчить, що на моделі гострої гемічної гіпоксії лише у групі тварин, що одержували АРІЛ-1, спостерігався інтегральний захисний ефект, а саме виживання 2 мишей із 9, що становить 22,2% та має статистичну вірогідність порівнянню з групами контролю та пірацетаму.

На моделі гострої гіперкапічної гіпоксії загинули всі тварини, при цьому тривалість життя контрольних тварин була вірогідно менше, ніж у групах пірацетаму (на 21,8%) та АРІЛ-1 (на 49,2%). Різниця між групами лікованих тварин також була вірогідною, показник тривалості життя при застосуванні АРІЛ-1 був більше на 22,5%.

Аналогічні результати отримані на моделі гострої гемічної гіпоксії. Тварини групи пірацетаму до загибелі прожили вірогідно більше за контрольних (на 28,9%). Введення АРІЛ-1 підвищило показник тривалості життя тварин як відносно групи контролю (в два рази), так і групи пірацетаму (на 59%).

За антигіпоксичною активністю на моделях гіперкапічної та гемічної гіпоксії у мишей АРІЛ-1 значно переважає пірацетам.

Таким чином, антагоніст рецепторів інтерлейкіну-1 може бути рекомендований для застосування в якості ефективного засобу антигіпоксичної дії.

Список джерел 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. Diaz-Gonzalez F., Sanchez-Madrid F. Inhibition of leucocyte adhesion: an alternative mechanism of action for inflammatory drugs. - Immunol. Today. - 1998.-Vol.19.-P.169-172.
5. Crofford L.I., Lipsky P.E., Brooks P., et al. Basic biology and clinical application of specific cyclooxygenase-2 inhibitors. - Arthritis Rheum. - 2000. -Vol.43.-P.4-13.
6. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Методичні рекомендації // За ред. член-кор. АМН України О.В. Стефанова. - К.: Авіценна, 2001. - 52с.
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., Жилуок В.И., Кравченко К.О.
Сравнительная характеристика антиоксидантного
действия церебропротекторов в условиях экспе-

риментальной подострой ишемии головного мозга
// Новости медицины и фармации. - 2006. - №18
(200). - С.15-16.