



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **40770** (13) **U**  
(51) МПК (2009)  
**A61K 38/20**

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під  
відповідальність  
власника  
патенту

**(54) ЗАСТОСУВАННЯ АНТАГОНІСТА РЕЦЕПТОРІВ ІНТЕРЛЕЙКІНУ-1 ЯК КАРДІОПРОТЕКТОРНОГО ЗАСОБУ**

1

2

(21) u200813245

(22) 17.11.2008

(24) 27.04.2009

(46) 27.04.2009, Бюл.№ 8, 2009 р.

(72) СУПРУН ЕЛІНА ВЛАДИСЛАВІВНА, UA, ІЩЕНКО АЛЕКСАНДР МІТРОФАНОВІЧ, СУПРУН ОЛЕКСІЙ СЕРГІЙОВИЧ, UA

(73) НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, UA

(57) Застосування антагоніста рецепторів інтерлейкіну-1 як кардіопротекторного засобу.

Корисна модель відноситься до фармації та медицини, а саме до засобів кардіопротекторної дії, зокрема застосування антагоністу рецепторів інтерлейкіну-1 в якості кардіопротекторного засобу.

Актуальність судинної патології серця обумовлюється її широким розповсюдженням, високою часткою у структурі захворюваності та смертності населення, тимчасової непрацездатності та інвалідності. Рання летальність після інфаркту сягає 35%, а протягом першого року - 50%.

Функціональні порушення серцево-судинної системи зумовлюють високу ймовірність виникнення патологічних змін в серці. Такі порушення можуть бути викликані, наприклад, гострою стадією ішемічного інсульту [1]. При цьому відзначаються зміни адренергічного апарату та підсилення пероксидного окиснення ліпідів мембран кардіоміоцитів, неврогенні зміни сегменту ST - гострий кардіальний синдром (ГКС). Авторами визначено, що ступінь гіперперфузії головного мозку корелює з кардіальними порушеннями та залежить від рівня інтерлейкіну-1 (ІЛ-1), який впливає на міокард через ендотеліальні клітини та кардіоміоцити - пригнічує вольтаж-залежний кальцієвий потенціал в кардіоміоцитах шлуночків у дослідних тварин, інгібує транскрипцію генів, що залучені в функціонування вольтаж-залежних кальцієвих каналів.

Відомий кардіопротекторний засіб триметазидин [2] при ішемічних та гіпоксичних ушкодженнях нормалізує енергетичний метаболізм, дозволяє попередити зниження внутрішньоклітинного вмісту АТФ, має антигіпоксичну дію та застосовується при ішемічній хворобі серця. Застосування триметазидину протипоказано при підвищеній чутливості

до препарату та може призвести до побічних проявів, таких як нудота та блювання.

Завданням корисної моделі є розширення арсеналу ефективних кардіопротекторних засобів, які можуть бути застосовані, зокрема, для профілактики розвитку ГКС.

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

АІЛ-1 - рекомбінантний білок, отриманий шляхом генно-інженерної трансформації бактерії E.coli. АІЛ-1 специфічно блокує цитокінові рецептори і сприяє зниженню дистанційних ефектів інтерлейкіну-1 [3], який 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 [4, 5].

Кардіопротекторна дія антагоністу рецепторів інтерлейкіну-1 вперше виявлена авторами і не відома з джерел інформації.

Корисна модель ілюструється прикладом.

Приклад 1.

У якості об'єкта дослідження використано антагоніст рецепторів інтерлейкіну-1 (АІЛ-1), отриманий у Санкт-Петербурзькому НДІ особливо чистих біопрепаратів.

Кардіопротекторну активність АІЛ-1 вивчали за ступенем його профілактичної захисної дії щодо функціональних порушень серцево-судинної системи, які зумовлюють розвиток патологічних змін у серці, викликаних, як приклад, гострою стадією ішемічного інсульту.

(19) **UA** (11) **40770** (13) **U**

Дослідження проводили на моделі глобальної церебральної ішемії у щурів [6]. Досліди виконано на 57 білих щурах масою 150-200 г, що були розподілені на 6 груп. 1 група - контрольна патологія (тварини з ішемією головного мозку без лікування). Щурам 2, 3, 4 та 5 груп профілактично вводили АРІЛ-1 внутрішньом'язово в дозах 1, 5, 10 та 15 мг/кг (дворазове протягом 3 днів, останній раз за 1 годину до церебральної ішемії). Гостру ішемію головного мозку у щурів відтворювали під нембуталовим наркозом (40 мг/кг) шляхом незворотньої білатеральної каротидної оклюзії. Реєстрували ЕКГ у стандартних відведеннях після препаровки сонних артерій (до моделювання патології) та на 5-й хвилині їхньої оклюзії (після модельної патології). Ефект профілактичного запобігання розвитку ГКС при експериментальному ішемічному інсульті верифікували за показниками ЕКГ.

Одержані результати проаналізовані з використанням критерію Стьюдента та U-параметру Віл-

коксона-Мана-Уїтні. Дані досліду наведені в таблицях 1-3.

Зміни ЕКГ в контрольній групі тварин в гострому періоді церебральної ішемії характеризувалися порушеннями фази реполяризації шлуночків з патологічним підйомом сегменту ST над ізолінією, що аналогічно монофазній елевачії сегменту ST в гострій стадії ураження міокарду. Ці ЕКГ-ознаки ГКС розвивались на 5-й хвилині у 80% тварин контрольної групи. При цьому відзначено вірогідне збільшення частоти серцевих скорочень (ЧСС) як результат активації симпатoadреналової системи. Показником дистрофічних змін міокарду шлуночків є вірогідне зростання систолічного показника (СП), що відбиває зниження скорочуваності серцевих м'язів. Результати дослідів наведено у таблицях 1-3.

Таблиця 1

Вплив АРІЛ-1 на прояв ГКС у щурів в умовах досліду

№	Група тварин	Кількість тварин	Частота проявів ГКС	Профілактика проявів ГКС
1	Контроль	10	80 %	20 %
2	АРІЛ-1 1 мг/кг	10	60 %	40 %
3	АРІЛ-1 5 мг/кг	10	50 %	50 %
4	АРІЛ-1 10 мг/кг	10	40 %*	60 %*
5	АРІЛ-1 15 мг/кг	7	28,6 %*	71,4 %*

\* - відхилення вірогідні порівняно з контрольною групою,  $p < 0,05$ .

Дані табл.1 свідчать про достовірне дозозалежне зниження частоти проявів ГКС під впливом

АРІЛ-1 та відповідне зростання профілактичної дії у порівнянні з контролем.

Таблиця 2

Вплив АРІЛ-1 на частоту серцевих скорочень у щурів в умовах досліду

№	Група тварин	Кількість тварин	Частота серцевих скорочень	
			До моделювання патології	5 хвилина після модельної патології
1	Контроль	10	408,7 ± 18,3	447,8 ± 17*
2	АРІЛ-1 1 мг/кг	10	406,2 ± 21,1	432,3 ± 22,7*
3	АРІЛ-1 5 мг/кг	10	393,1 ± 21,6	414,5 ± 21*/**
4	АРІЛ-1 10 мг/кг	10	388,6 ± 16,4**	407,5 ± 19,9*/**
5	АРІЛ-1 15 мг/кг	7	377,43 ± 22,5**	399,28 ± 24,6**

\* - відхилення вірогідні порівняно з початковим рівнем,  $p < 0,05$ ;

\*\* - відхилення вірогідні порівняно з контрольною групою,  $p < 0,05$ .

Таблиця 3

Вплив АРІЛ-1 на систолічний показник у щурів в умовах досліду

№	Група тварин	Кількість тварин	Систолічний показник	
			До моделювання патології	5 хвилина після модельної патології
1	Контроль	10	60,26 ± 6,56	73,17 ± 7,55*
2	АРІЛ-1 1 мг/кг	10	56,71 ± 2,74	65,47 ± 3,27*/**
3	АРІЛ-1 5 мг/кг	10	54,52 ± 1,67**	59,67 ± 2,77*/**
4	АРІЛ-1 10 мг/кг	10	52,99 ± 4,28**	55,59 ± 3,71**

Продовження таблиці 3

5	АРІЛ-1 15 мг/кг	7	48,07 ± 4,4**	47,56 ± 6,1**
---	-----------------	---	---------------	---------------

\* - відхилення вірогідні порівняно з початковим рівнем,  $p < 0,05$ ;\*\* - відхилення вірогідні порівняно з контрольною групою,  $p < 0,05$ .

При введенні тваринам АРІЛ-1 перед моделюванням патології спостерігалася захисна дія, спрямована на міокард, що підтверджується даними ЕКГ. Дози АРІЛ-1 1-15 мг/кг достовірно знижують тахікардію, нормалізують СП. Частота проявів ЕКГ-ознак ГКС зменшилась відповідно до доз АРІЛ-1 у 60 %, 50 %, 40 % та 28,6 % тварин. Захисна кардіопротекторна активність АРІЛ-1 щодо профілактики ГКС більш виражена в дозі 10-15 мг/кг та складає 60 и 71,4 % відповідно.

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

Список джерел інформації

1. Долгов А.М. Цереброкардиальный синдром при ишемическом инсульте (ч. 1) // Вестник интенсивной терапии. - 1994. - № 2. - С. 10-14.

2. Компендиум 2003 - лекарственные препараты / Под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова. - К.: МОРИОН, 2003. - С.С-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. - 528 с.