



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **54879** (13) **U**
(51) **МПК (2009)**
A61K 38/20
A61P 3/00

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 (АІЛ-1) ЯК ЗАСОБУ АНТИОКСИДАНТНОЇ ДІЇ

1

2

(21) u201006625

(22) 31.05.2010

(24) 25.11.2010

(46) 25.11.2010, Бюл.№ 22, 2010 р.

(72) ЩОКІНА КАТЕРИНА ГЕННАДІЇВНА, ШТРИГОЛЬ СЕРГІЙ ЮРІЙОВИЧ, ІЩЕНКО АЛЕКСАНДР МІТРОФАНОВИЧ, RU

(73) НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

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

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

Згідно сучасним науковим уявленням про патогенез більшості захворювань, одна з важливих ролей у їх розвитку належить активації процесів вільнорадикального окислення (ВРО) [1]. Надмірна активація вільнорадикальних процесів лежить в основі таких захворювань, як атеросклероз, ішемічна хвороба серця, артеріальна гіпертензія та багатьох інших [2]. Антиоксидантні препарати, які застосовуються у комплексній терапії численних серцево-судинних, обмінних, запальних та інших порушень, лише гальмують або блокують процеси ВРО в організмі людини [2]. Тому існує значна потреба у лікарських препаратах з вираженою антиоксидантною дією. Отже, створення нових препаратів з подібною фармакологічною активністю є актуальним завданням фармації сьогодні.

Одним з найбільш вживаних антиоксидантів у комплексній терапії гіперліпідемії та атеросклерозу є корвітин [3].

Корвітин модулює активність таких ферментів, як фосфоліпази, фосфогенази, циклооксигенази, що беруть участь у деградації фосфоліпідів, відповідальних за вільнорадикальні процеси, гальмує 5-ліпооксигеназу та синтез лейкотрієнів, а також продукцію прозапальних інтерлейкінів-1 β і -8, має гіполіпідемічну дію. Він практично не має побічних ефектів та протипоказань окрім гіперчутливості, але, на жаль, не завжди високоєфективний, тому найчастіше застосовується з метою профіла-

ктики реперфузійного синдрому при хірургічному лікуванні хворих з облітеруючим атеросклерозом черевинної аорти та периферичних артерій [4].

Завданням корисної моделі є розширення арсеналу антиоксидантних засобів для покращення якості лікування атеросклерозу та дисліпідемій.

Поставлене завдання вирішується шляхом застосування антагоністу рецепторів інтерлейкіну-1 в якості засобу антиоксидантної дії.

Гіперліпідемія та атеросклероз є поліетіологічними захворюваннями, основу яких складають два взаємопов'язаних процеси: порушення метаболізму ліпідів та запалення судинної стінки [5]. Запальний процес відіграє провідну роль на всіх етапах атерогенеза [6]. А інтерлейкін-1 (ІЛ-1) належить до групи прозапальних цитокінів, є індуктором запалення та відіграє важливу регуляторну роль на всіх стадіях запального процесу. ІЛ-1 збільшує число циркулюючих нейтрофілів, підсилює гемостаз, дегрануляцію та індукцію супероксидантів [7].

Механізм дії АІЛ-1 пов'язаний зі здатністю препарату пригнічувати активність одного з найбільш важливих прозапальних цитокінів - ІЛ-1 внаслідок конкурентного зв'язування його специфічних рецепторів [8].

Антиоксидантна активність АІЛ-1 не відома з джерел інформації. Новий вид фармакологічної активності АІЛ-1 виявлено авторами вперше експериментальним шляхом на моделі гіперліпідемії у піддослідних тварин.

(13) **U**
(11) **54879**
(19) **UA**

Корисна модель ілюструється прикладом.

Приклад 1

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

Вивчення антиоксидантної дії АРІЛ-1 проводили у співставленні з препаратом порівняння корвітином на білих щурах самцях масою 170-200г на моделі експериментальної гіперліпідемії, що викликана внутрішньошлунковим введенням холестерину у дозі 0,3мг/кг та 5000МЕ вітаміну D з кормом протягом 3-х тижнів [9]. Окрім холестерину піддослідні тварини, крім тварин контрольної групи, одержували з кормом 30% свинячий жир.

Для визначення антиоксидантної активності використано режим лікувально-профілактичного введення препаратів. АРІЛ-1 вводили протягом 3-х тижнів підшкірно у вигляді ін'єкційного розчину у дозі 3мг/кг, препарат порівняння корвітин - внутрішньом'язово у дозі 5мг/кг за кверцетином [10]. Ко-

нтрольні тварини отримували відповідну кількість води для ін'єкцій.

Лабораторних тварин розподілили на 4 групи по 5 щурів у кожній: перша група - інтактний контроль, друга - група контрольної патології, третя - щури, які отримували АРІЛ-1 в дозі 3мг/кг, четверта - щури, ліковані корвітином в дозі 5мг/кг за кверцетином. Окрім холестерину тварини 2, 3 та 4 груп отримували 30%-вий свинячий жир з кормом. По закінченні терміну дослідження тварин виводили з експерименту в умовах евтаназії та брали кров на аналіз. Ступінь антиоксидантної активності та перекисного окислення ліпідів оцінювали за вмістом ТБК-активних продуктів, стан антиоксидантної системи (АОС) тварин - за рівнем відновленого глутатіону (ВГ) в сироватці крові.

У разі обліку результатів у вигляді середня±стандартна помилка статистичну достовірність міжгрупових відмінностей розраховували за критерієм t Ст'юдента.

Результати дослідження наведені в таблиці 1.

Таблиця 1

Вивчення антиоксидантної активності АРІЛ-1 на моделі експериментальної гіперліпідемії у щурів

Група тварин	Кількість тварин	ТРК-реактанти, мкмоль/г	ВГ, мкмоль/г
Інтактний контроль	5	104,35±14,06	7,64±0,83
Контрольна патологія	5	167,43±17,00*	5,09±0,42*
АРІЛ-1, 3мг/кг	5	101,28±11,16**/•	6,31±0,34**
Корвітин, 5мг/кг за кверцетином	5	139,69±10,64	6,65±0,71**

Примітка: * - достовірно по відношенню до інтактної групи ($p \leq 0,05$);

** - достовірно по відношенню до групи контрольної патології ($p \leq 0,05$);

• - достовірно по відношенню до корвітину ($p \leq 0,05$).

Аналіз даних табл.1 свідчить, що в групі контрольної патології спостерігався так званий оксидативний стрес, тобто посилення процесів ВРО та погіршення стану АОС. Про це свідчить збільшення рівню ТБК-реактивів в 1,6 рази та зниження вмісту ВГ в 1,5 рази порівняно з аналогічними показниками в групі інтактних тварин. Введення АРІЛ-1 привело до нормалізації рівня ТБК-реактивів у сироватці крові піддослідних тварин до рівня показника в групі інтактних щурів. Обидва препарати покращували стан АОС експериментальних тварин, про що свідчить збільшення рівня ВГ у середньому в 1,3 рази. Корвітин теж сприяв зниженню рівня ТБК-активних продуктів, але ці зміни не були достовірними, тобто можна стверджувати, що за антиоксидантною дією на моделі гіперліпідемії АРІЛ-1 переважає корвітин. Слід також наголосити, що доза АРІЛ-1 була майже в 2 рази нижче за дозу корвітину, тобто активність досліджуваної речовини ще вище.

Таким чином, результати дослідів свідчать, що на моделі гіперліпідемії АРІЛ-1 чинить виражену антиоксидантну дію. Це дозволяє вважати, що застосування АРІЛ-1 в клінічних умовах у хворих на атеросклероз та гіперліпідемію здатне покращити ефективність лікування.

Джерела інформації:

1. Природні антиоксидантні засоби в експерименті і клініці / В.А. Туманов, І.О. Горчакова, Є.М. Горбань та ін. // Фітотерапія. Часопис. - 2002. - №3-4. - С.3-11.
2. Клинико-экспериментальное обоснование применения супероксиддисмутазы в медицине / А.В. Стефанов, Л.В. Деримедведь, С.М. Дроговоз. - Х.: Изд-во НФаУ, Золотые страницы; 2004. - 288с.
3. Бриттов А. Н. Атеросклероз - аспекты фармакотерапии / А.Н. Бриттов, А.А. Орлов // Трудный пациент. - 2005. - №6. - С. 87-92.
4. Компендіум 2007 - лікарські препарати / За ред. В.М. Коваленка, О.П. Вікторова. - К.: МОРИОН, 2007. - Т.1. - С.Л-697.
5. Шальнев В.И. Роль воспалительных факторов в патогенезе атеросклеротического поражения сосудов // Российский семейный врач. - 2005. - №3, том 9. - С. 4-11.
6. Овчинникова О.А. Механизмы нарушения структуры коллагена при дестабилизации атеросклеротической бляшки в клинике и эксперименте: автореф. ... дис. канд. мед. наук. - Санкт-Петербург, 2008 - 23с.

7. Симбирцев А.С. Цитокины: классификация и биологические функции // Цитокины и воспаление. - 2004. - Т. 3, №2. - С. 16-22.

8. Кетлинский С.С. Цитокины / С.С. Кетлинский, А.С. Симбирцев. - М.: Фолиант, 2008. - 552с.

9. Доклінічні дослідження лікарських засобів: метод, рек. / за ред. членкор. АМН України О.В. Стефанова. - К.: Авіценна, 2001. - С.263-261.

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