



УКРАЇНА

(19) UA (11) 21288 (13) U

(51) МПК (2006)

G01N 33/50

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

(54) ПРОЦЕС ПІДБОРУ ІНДИВІДУАЛЬНОЇ ОПТИМАЛЬНОЇ ДОЗИ ДОКСОРУБІЦИНУ ПРИ ЛІКУВАННІ ПУХЛИН РІЗНОМАНІТНОЇ ДІЇ

1

2

(21) u200608791

(22) 07.08.2006

(24) 15.03.2007

(46) 15.03.2007, Бюл. № 3, 2007 р.

(72) Щеголєва Тетяна Юріївна, Нікітіна Наталія Сергіївна

(73) Щеголєва Тетяна Юріївна, Нікітіна Наталія Сергіївна

(57) 1. Процес підбору індивідуальної оптимальної дози доксорубіцину при лікуванні пухлин різнома-

нітної дії, який **відрізняється** тим, що дослідження змін систем регуляції клітин крові проводять методом КХЧ-діелектрометрії, по зміні діелектричної проникності здійснюють підбір пацієнту оптимальної дози доксорубіцину в межах терапевтичної дози при лікуванні пухлин різноманітної дії.

2. Процес за п. 1, який **відрізняється** тим, що як тест-систему для підбору індивідуальної оптимальної дози доксорубіцину беруть реакцію клітин крові на простагландин та мезатон.

Корисна модель відноситься до фармації і онкології.

У клінічній практиці доксорубіцин (ДР) застосовується для гноблення росту пухлинних тканин. Час дії ДР обмежений і за цей період він уражає в першу чергу клітини, які швидко діляться.

Застосування в клініці протипухлинного препарату доксорубіцин супроводжується токсичним впливом на системи кровотворення, а також великою кількістю важких побічних ефектів. Одним з них є кардіотоксичність. Доксорубіцин являє собою антибактеріальний засіб антрациклінового ряду, виділений з культури *Streptomyces peucetius* var. *Caesius*.

Кардіотоксичність доксорубіцину часто виявляється серцевою недостатністю (СН) з переходом в кардіоміопатію. Підбор доз і сполучень ДР з іншими лікарськими засобами проводиться дуже важко, у значній мірі емпірично.

Відомий «Способ коррекции токсических поражений, вызванных доксорубицином» [RU, з. № 2004131489, кл. А61F9/00 (2006.01), від 2004.10.28]. У цьому способі в якості антиоксидантного препарату використовують тіотриазолін, доксорубіцин вводять по 3,0-5,0 мг/кг маси один раз в тиждень протягом чотирьох тижнів, а тіотриазолін по 20-100 мг/кг кожен день протягом чотирьох тижнів.

Існує спосіб „Снижение кардиотоксичности противоопухолевого агента путем использования соединения марганца” [RU, з. № 99101118, кл. А61K31/195, від 1997.06.24].

Відомий спосіб лікування хронічного лімфолейкозу, що передбачає використання системної

поліхіміотерапії. У перший день лікування хворим внутрішнє вводять циклофосфан - 750 мг/м<sup>2</sup>, він-крістин - 1,4 мг/м<sup>2</sup>, доксорубіцин - 50 мг/м, і з першого по п'ятий день - преднізолон 60 мг/м усередину [Клінічна онкогематологія. Керівництво для лікарів. / За ред. М.А.Волковой. - М.: Медицина, 2001].

Застосовувана схема лікування досить ефективна, однак токсичність антрациклінових антибіотиків, і в першу чергу, кардіотоксичність, - один з головних факторів, що обмежують їхнє застосування в клініці.

Частота прояву кардіотоксичної дії знаходиться в прямій залежності від дози доксорубіцину і різко підвищується при високих кумулятивних дозах. У зв'язку з цим, протипухлинну активність антрациклінових антибіотиків не можна реалізувати цілком, особливо в осіб старших вікових груп, що страждають захворюваннями серцево-судинної системи.

Аденилатциклазна система і цитоскелет кліток крові (еритроцитів і тромбоцитів) є зручним і адекватним об'єктом для вивчення молекулярних механізмів процесів гормон-рецепторних взаємодій і трансмембранної передачі сигналу, зміни в яких відбивають фізіологічні зміни в нормі і при патології. Застосування методу діелектрометрії в міліметровому діапазоні частот (КХЧ діелектрометрії) для аналізу систем регуляції кліток дозволяє ставити експеримент в умовах клітин, що виключають руйнування. Також цей метод дозволяє проводити роботу в реальному масштабі часу, що зменшує статистичні погрешності, дає можливість проводити весь комплекс тестування на крові одного пацієнта і тим самим робити індивідуальні оцінки для кож-

(13) U

(11) 21288

(19) UA

ного пацієнту, і з використанням мікрокількостей клітинного матеріалу. Він дає унікальну можливість по змінах у гідратному оточенні реєструвати конформаційні перетворення об'єктів, що відбуваються під впливом специфічного впливу на їхні різні елементи і без них, - показник функціонального стану клітки. Параметр, що реєструється - величина комплексної діелектричної проникності.

В основу корисної моделі поставлене завдання розробити процес підбора індивідуальної оптимальної дози доксорубіцину при лікуванні пухлин різноманітної дії шляхом дослідження змін систем регуляції клітин крові методом КХЧ діелектрометрії, по зміні діелектричної проникності здійснювати підбор пацієнту оптимальної дози доксорубіцину в межах терапевтичної дози при лікуванні пухлин різноманітної дії, щоб зменшити токсичні прояви хіміотерапії при лікуванні хворих хронічним лімфолейкозом, підвищити ефективність і збільшити тривалість ремісії.

Поставлена задача вирішується наступним чином.

За допомогою КХЧ діелектрометрії в області дисперсії вільної води досліджували зміни гідратного оточення нативних клітин при дії біостимуляторів.

Відповідь клітини фіксується методом КХЧ діелектрометрії по зміні діелектричної проникності суспензії еритроцитів або тромбоцитів в результаті дії біостимулятора. Біостимулятор, взаємодіючи з рецептором, викликає зміни його конформації і конформацій ланцюга макромолекул, що беруть участь у трансмембранній передачі сигналу. Весь процес супроводжується значними змінами гідратного оточення цих структур, що виявляються в зменшенні або збільшенні кількості вільної і зв'язаної води в клітинній суспензії в результаті біостимуляції.

Згідно корисної моделі, вимір змін діелектричної проникності проводили методом КХЧ діелектрометрії в діапазоні дисперсії вільної води.

Отримані результати показали значні розходження у величині клітинної відповіді у пацієнтів як на еритроцитах так і на тромбоцитах (вони відрізняються знаком ефекту) при різних дозах ДР.

Для характеристики змін діелектричної проникності використовуються показники параметрів:  $\varepsilon'$  - дійсна і  $\varepsilon''$  - мніма частини комплексної діелектричної проникності. Для вивчення молекулярних механізмів керування кліток були підбрані гормона-

льні стимулятори різного механізму дії. При дії біологічно активних регуляторів (БАР): мезатону (М), адреналіну (А) і простагландину  $E_2$  (ПГЕ<sub>2</sub>) спостерігалася різна спрямованість відповіді еритроцитів і тромбоцитів. Дія ДР залежить від концентрації, причому залежність носить нелінійний характер. Ефективні навіть дуже малі добавки. Дуже істотним виявляється індивідуальний характер реакції, при стимуляції БАР.

Вимір діелектричної проникності здійснювали за допомогою КХЧ-діелектрометра, розробленого в ІРЭ НАН України. [UA, патент № 9844 від 11.03.2005р. "Пристрій для дослідження водної компоненти біологічних об'єктів", кл. GO IN 33/48, Щеголева Т.Ю.].

Процес виконується наступним чином.

Як тести для індивідуального підбора фармацевтичних препаратів виділяють по чотири порції рівної концентрації, роздільно додають у кожну А та ДР, М та ДР, ПГЕ<sub>2</sub> та ДР і контроль, вимірюють діелектричну проникність і її значення в перших трьох пробах порівнюють з контролем, у межах терапевтичної дози, приводить реакцію кліток хворих пацієнтів до типової реакції кліток здорових людей.

У таблиці 1 приведені результати, отримані на клінічному матеріалі донорів, що показують дозозалежність для ДР комплексної діелектричної проникності суспензії еритроцитів для двох донорів при використанні біостимуляторів різного молекулярного механізму дії.

Статистична обробка отриманого матеріалу дозволяє запропонувати як тест для підбора оптимальної дози пацієнту реакцію клітини на ПГЕ<sub>2</sub> і мезатон. Цей тест відбиває і функцію АЦС і функцію цитоскелету.

В таблиці 2 показана дозозалежність комплексної діелектричної проникності для ДР суспензії еритроцитів (відповідь еритроцитів на стимуляцію ДР) на контрольному зразку без використання біорегуляторів.

Метод КХЧ діелектрометрії дозволяє здійснити індивідуальний підбор дози ДР, що дає можливості зменшити побічні токсичні прояви протипухлинної хіміотерапії; збільшити тривалість ремісії при скороченні загальної кількості лікарських засобів; проводити в повному обсязі введення протипухлинних хіміопрепаратів пацієнтам старших вікових груп при поліпшенні якості їхнього життя.

Таблиця 1

Доза	$\varepsilon'$			
	контроль	ДР+А	ДР+М	ДР+ПГЕ <sub>2</sub>
90 мг/л (звичайно застосовувана доза)	17	15,0	14,0	16,5
9 мг/л	14,5	12,5	11,5	12,0

Таблиця 2

Доза	90 мг/л(звичайно застосовувана доза)	45 мг/л	9 мг/л
$\varepsilon'$	12,5	14,0	16,0
$\varepsilon''$	25,0	26,0	24,0

