



УКРАЇНА

(19) UA (11) 50582 (13) C2
(51) МПК (2006)
A61K 31/685 (2006.01)
A61P 9/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ РАДІАЦІЙНИХ УШКОДЖЕНЬ КРОВОНОСНИХ СУДИН В ЕКСПЕРИМЕНТІ

1

(21) 2002021276
(22) 15.02.2002
(24) 15.02.2006
(46) 15.02.2006, Бюл. № 2, 2006 р.
(72) Стефанов Олександр Вікторович, Тишкін Сергій Михайлович, Соловійов Анатолій Іванович, Паршиков Олександр Вікторович
(73) ІНСТИТУТ ФАРМАКОЛОГІЇ ТА ТОКСИКОЛОГІЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ

2

(56) Галич С.П. Применение антиоксидантной защиты тканей при свободной микрохирургической пересадке сложносоставных лоскутов - Клінічна хірургія, №7, 1999, С. 46-48
SU A3 1699343 15.12.1991
RU C1 2055601 10.03.1996
(57) Спосіб лікування радіаційних ушкоджень кровоносних судин в експерименті, що включає введення лікарських засобів, який відрізняється тим, що як лікувальний препарат використовують ліпін.

Винахід відноситься до медицини і, зокрема, до радіаційної медицини.

В даний час для профілактики і лікування радіаційних уражень застосовуються два великих класи хімічних сполук: індоліалкіламіни і меркаптоалкіламіни. Найчастіше використовуються з препаратів, що відносяться до цих класів, цистамін та мексамін [1]. Загальним недоліком цих препаратів є те, що для одержання радіопротекторного ефекту необхідно вводити їх до опромінення, тоді як пострадіаційне їх застосування є малоефективним. Крім того, ці препарати вазоактивні, тому їхнє застосування викликає істотну зміну артеріального тиску (як у бік підвищення, так і зниження).

Запропонований винахід направлений на відновлення реактивності кровоносних судин до ендотелію - залежних і - незалежних терапевтичних нітровоазоділататорів, порушеної внаслідок зовнішнього опромінення організму іонізуючою радіацією. Для реалізації поставленої задачі застосовувався вітчизняний препарат ЛІПІН, як засіб для лікування викликаних опроміненням судинних ушкоджень.

ЛІПІН - препарат природного походження, який являє собою ліпофілізований яєчний фосфатидилхолін, що добре суспендує у воді та солових розчинах з утворенням бішарових ліпосом. Препарат захищений патентом СРСР [2].

Найбільш близьким по технічній суті до винаходу, що заявляється, є засіб профілактики та лікування радіаційних поразок препаратом цистамін, дія якого заснована на його здатності зменшувати кількість радикалів, іонізованих і збуджених молекул, що утворюються в тканинах при опроміненні. Засіб полягає в призначенні цистаміна перорально у вигляді таблеток при проведенні курсу променевої терапії за 1 годину до опромінення [3]. Приведений засіб терапії має ряд недоліків:

- препарат ефективний тільки при його профілактичному застосуванні безпосередньо перед опроміненням; застосування цистаміну

- при вже розвинутій променевої хворобі лікувального ефекту не дає;

- широта терапевтичної дії цистаміну невелика, причому захисний ефект зростає з дозою препарату і досягає максимуму одночасно з проявом токсичності;

- препарат має виражену гіпотензивну дію, що є протипоказанням для осіб, які страждають на гіпотензію.

Задачею запропонованого винаходу є створення способу лікування радіаційних ушкоджень кровоносних судин у пострадіаційний період препаратом, що не має наведених недоліків: препарат малотоксичний і не має вираженого вазоактивного впливу.

(19) UA (11) 50582 (13) C2

Поставлену задачу досягають застосуванням препарату ЛІПІН, що в експериментальних умовах відновлював функціональну активність ендотеліальних клітин, синтез і виділення ендотеліального фактору розслаблення, а також гальмував процеси перекисного окислювання ліпідів у крові і тканинах та підтримував активність антиоксидантних систем організму [5, 6].

Запропонований спосіб здійснювався таким чином: безпосередньо перед вжитком готувалася суспензія ЛІПІНУ шляхом додавання у флакон стерильного фізіологічного розчину в кількості 10мл. Суспензія препарату вводилась опроміненним тваринам (кролям) внутрішньоочеревинно в дозі 30мг/кг у перерахунку на суху масу препарату. Перша ін'єкція здійснювалася через 1 годину після опромінення, наступні ін'єкції проводились через кожні 7 днів після опромінення.

Засіб ілюструється такими прикладами:

Приклад 1. Кролі породи "Шиншила" (самці) вагою 2,5 - 3кг піддавалися загальному однократному опроміненню джерелом ^{60}Co у дозі 6Гр при потужності дози 0,845Гр/хв. Потім через 1 годину після опромінення піддослідній групі тварин (5 кролів) одноразово вводилася суспензія ЛІПІНУ. Через 7-9 днів проводився гострий експеримент, у якому досліджувалась реактивність грудної аорти до ацетилхоліну - ендотелій-залежного вазоділататору, а також до нітрогліцерину і SIN-1 (активному похідному молсідоміну) - серцево-судинним засобом антиангінальної та антигіпертензивної дії. У цих умовах судини тварин контрольної групи (5 кролів, опромінені без уведення ЛІПІНУ) виявляли значно знижену чутливість до всіх застосованих препаратів. Ділататорні реакції на ацетилхолін, нітрогліцерин і SIN-1 зменшувалися майже на

50%. Чутливість до цих вазоділататорів судин опромінених тварин, яким вводився ЛІПІН, не відрізнялася від нормальних величин. Реакції на всі три препарати в межах достовірності 0,05 були такими ж, як у судинах здорових кролів (експериментальні результати приведені в Таблиці).

Приклад 2. Умови опромінення тварин були такими ж, як у прикладі 1. Гострий експеримент проводився через 35 днів після опромінення. Введення ЛІПІНУ здійснювалося приведеним способом - через 1 годину після опромінення і, потім, щотижня до 28-ї доби. Судини опромінених тварин у цих умовах виявляли знижену чутливість до ацетилхоліну (майже на 50%), тоді як ділататорні реакції на нітрогліцерин і SIN-1 відновлювались практично до нормальних значень. Судини тварин після курсового лікування ЛІПІНОМ виявляли нормальну чутливість до всіх трьох вивчених препаратів, а величини реакцій не відрізнялися від відповідних значень для судин здорових тварин (експериментальні результати приведені в Таблиці).

Приклад 3. Умови опромінення тварин були такими ж, як у Прикладі 1. Гострий експеримент здійснювався через 9 днів після опромінення. Введення ЛІПІНУ проводилося в умовах *in vitro* - на кільцевих сегментах грудного відділу аорти опромінених тварин. Судини опромінених тварин виявляли значно знижену чутливість до усіх вивчених препаратів. Ділататорні реакції на ацетилхолін, нітрогліцерин і SIN-1 були зменшені майже на 50%. Дія ЛІПІНУ в концентрації 100мг/мл призводило до швидкого і повного відновлення ділататорної реакції на ацетилхолін, тоді як пригнічені реакції на нітрогліцерин і SIN-1 не збільшувалися. Експериментальні дані приведені в таблиці.

Таблиця

Відновлення судинної реактивності при використанні ЛІПІНУ
запропонованим способом при різних пострадіаційних строках

	Опромінені кролі 9-й день, <i>in vivo</i>		Опромінені кролі 35-й день, <i>in vivo</i>		Опромінені кролі 9 день, <i>in vitro</i>	
	контроль	ЛІПІН	контроль	ЛІПІН	контроль	ЛІПІН
Ацетилхолін	52,0 ± 8,8 n=12	95,0 ± 9,8** n=12	48,4 ± 6,2 n=12	89,5 ± 7,0** n=13	52,4 ± 9,8 n=10	94,6 ± 9,6** n=15
Нітрогліцерин	54,9 ± 8,9 n=12	86,8 ± 9,6* n=12	85,6 ± 9,0 n=12	84,9 ± 8,4 n=11	51,4 ± 8,5 n=12	58,3 ± 9,6 n=13
SIN-1	63,5 ± 6,3 n=12	83,8 ± 9,1* n=10	87,3 ± 9,3 n=12	80,7 ± 6,6 n=10	56,8 ± 9,5 n=12	52,2 ± 9,6 n=13

Всі реакції виражені у відсотках від норми (судини здорових кролів);

*- $p < 0,05$; **- $p < 0,01$.

Таким чином, результати лікування запропонованим способом тварин, що одержали велику дозу іонізуючої радіації (6Гр), показали, що при застосуванні препарату ЛІПІН після опромінення досягалося значне поліпшення функціонального стану кровоносних судин. При цьому попереджувалася розвиток ендотеліальної дисфункції, відновлювалася до норми чутливість судини до терапевтичних доз оксиду азоту, що перешкоджало формуванню підвищеної констрикторної функції

судин, зростанню судинного тонуусу і розвитку гіпертензивних станів. На підставі отриманих експериментальних даних препарат ЛІПІН рекомендований для клінічного вивчення на хворих, що зазнали дії іонізуючого опромінення.

Джерела інформації:

1. Ярмоненко С.П. Радиобиология человека и животных. - М: Высшая школа, 1988. - 424 с.

2. Машковский М.Д. Лекарственные средства. - М: Медицина, 1987. - т.2. - 576 с.

3. Патент SU № 1699343 от 15.11.1990. Способ получения антигипоксического средства в липосомальной форме / А.В. Стефанов, С.А. Брыгинский, В.К. Лишко и Ю.М. Краснопольский //Опубл. 15.12.91. Бюл №46.

4. Soloviev A.I., Stefanov A.V., Bazilyuk O.V. et al. Phospholipid vesicles (liposomes) restore endothelium-dependent cholinergic relaxation in thoracic

aorta from spontaneously hypertensive rats //J. Hypertension.-1993. -vol.11. -P.623-627.

5. Soloviev A.I., Bazilyuk O.V., Stefanov A.V. et al. Phospholipid vesicles (liposomes) possess the ability to support vascular smooth muscle contractile activity under hypoxia //Biol. Mem. -1993.-vol.6(5). - P.667-675.